

Zur Wertigkeit
computerunterstützter
Auswerteverfahren
der zerebralen
Serienszintigrafie
(Radionuklidangiografie)

Barbara Ramrath

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meiner Familie gewidmet

Aus dem Radiologischen Institut der

Städtischen Kliniken Fulda

Direktor: Professor Dr. med. J. P. Haas

Zur Wertigkeit computer-
unterstützter Auswerte-
verfahren der zerebralen
Serienszintigrafie
(Radionuklidangiografie)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Barbara Ramrath geb. Knoblauch

aus Winterthur / Schweiz

Mainz 1980



Dekan : Professor Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. med. J. P. Haas

2. Gutachter: Professor Dr. med. K. Hahn

Tag der mündlichen Prüfung: 19. März 1980

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
A.1. Dynamische Untersuchungen in der Nuklearmedizin	1
A.2. Die zerebrale Serienschintigraphie (zSS)	2
A.2.1. Methode	2
A.2.2. Gegenüberstellung der zSS und der alleinigen spätstatistischen Untersuchung	2
A.2.3. Auswerteverfahren für die Stufe 1 der zSS	6
A.3. Stellung der zSS im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden der zerebralen Hämodynamik	14
A.4. Problemstellung der Studie	18
B. Theoretische Grundlagen zur Hämodynamik	19
B.1. Zuordnung der Durchblutungsphasen zu Abschnitten der Indikatorverdünnungs- kurve	19
B.2. Einfluß von Gefäßvolumen und Blutfluß des untersuchten Organs auf die Kurvenform	20
B.2.1. Verhalten bei Veränderungen von Fluß und / oder Gefäßvolumen	22
B.2.2. Ursachen einer Veränderung der Kurvenform	23
B.2.3. Theoretische Überlegungen zum Kurvenbild bei bestimmten Er- krankungen: Gefäßstenose, Ge- fäßverschluß, av Kurzschluß, vaskularisierter Tumor, avas- kulärer Tumor	27
C. Untersuchtes Patientengut	29
C.1. Gesamtkollektiv	29
C.2. Teilkollektive	30
C.2.1. Gruppe 1: Insulte	30
C.2.2. Gruppe 2: TIAs und asymptoma- tische Carotisstenosen	31

C.2.3.	Gruppe 3: Tumoren	32
C.2.4.	Gruppe 4: Sonstige Erkrankungen, für die eine seitendif- ferente zSS erwartet wird	32
C.2.5.	Normalkollektiv	33
D.	Methodik	36
D.1.	Die zerebrale Serienschintigrafie	36
D.1.1.	Technische Geräte	36
D.1.2.	Durchführung der Untersuchung	36
D.2.	Bearbeitung der RNA	38
D.2.1.	Erzeugung von ROI-Zeit- impulsratenkurven Berechnung quantitativer Kurvenparameter	38
D.2.2.	Erzeugung von Phasensummen- bildern	43
D.2.3.	Erzeugung von Funktionsbildern für N-max, T-max und den Kurven- anstieg	44
D.2.4.	Überlegungen zur Zählstatistik der einzelnen Auswertemethoden	45
D.3.	Referenzuntersuchungen	46
D.3.1.	Symptomatik und neurologischer Befund	47
D.3.2.	EEG	47
D.3.3.	Computertomografie	49
D.3.4.	Carotis- und Vertebralis- angiografie	49
D.4.	Bestimmung der Wertigkeit der Auswertemethoden	50
E.	Ergebnisse	56
E.1.	Normalbefund	56
E.1.1.	ROI-Zeitimpulsratenkurven	56
E.1.2.	Phasenbilder	58
E.1.3.	Funktionsbilder	60
E.2.	Vergleich der Funktionsbilder mit "32 x 32" und "64 x 64" Matrix	62
E.3.	Wertigkeitsvergleich	63
E.3.1.	einzelne Parameter	63
E.3.2.	Parameterkombinationen	66
E.3.2.1.	"und" Verknüpfung	66
E.3.2.2.	"oder" Verknüpfung	67

E.4.	ROC-Kurvenvergleich einiger RNA-Auswertemethoden	72
E.5.	Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der Teilkollektive	75
E.5.1.	Gruppe 1: Insulte	75
E.5.2.	Gruppe 2: TIAs und asymptoma- tische Carotisstenosen	81
E.5.3.	Gruppe 3: Tumoren	
	Gruppe 4: Sonstige Erkrankungen, für die eine seiten- differente zSS erwartet wird	83
F.	Diskussion der eigenen Ergebnisse	89
F.1.	Problematik der Normalbereichdefinition	89
F.2.	Diskussion der 4 Parameter, die einzeln und in Kombination gute Ergebnisse liefern	92
F.3.	Diskussion des Wertigkeitsvergleichs der Auswerteverfahren	96
F.4.	Diskussion der Allgemeingültigkeit der Ergebnisse	98
G.	Zusammenfassung	101
H.	Bilder ausgewählter Fälle (H.1. - H.18.)	103
	Literaturverzeichnis	109
	Lebenslauf	115

A. Einleitung

=====

Im Einleitungskapitel wird zunächst die zerebrale Serienszintigrafie (zSS) als nuklearmedizinische Untersuchungsmethode bei Verdacht auf eine Erkrankung des Gehirns vorgestellt. Im folgenden wird ein Überblick über die in der Literatur beschriebenen Erfahrungen bei der Auswertung der zSS gegeben.

A.1. Dynamische Untersuchungen in der Nuklearmedizin

Mit der Einführung des von ANGER (1) entwickelten Gammakamerasystems in die Nuklearmedizin sowie dem online Anschluß von Datenverarbeitungssystemen an die Kameras wurde die Untersuchung von rasch ablaufenden dynamischen Vorgängen mittels radioaktiv markierter Tracer möglich. Die Gammakamera ist ein mit einem NaJ-Kristall von z.B. typischerweise 34 bzw. 51 cm Durchmesser und 12,5 mm Dicke sowie 37 über die Fläche hexagonal verteilten, nachgeschalteten Photomultipliern ausgerüstetes Abbildungsgerät. Sie unterscheidet sich dadurch von den früher verwendeten Scannern, daß sie die Verteilung der Radioaktivität in ihrem gesamten Bildbereich gleichzeitig und räumlich zugeordnet registriert.

Durch die Anfertigung von Szintigrammen in schneller zeitlicher Folge, bis zu 100 Szintigrammen pro Sekunde, bei unveränderter Patientenlage und durch die Aufzeichnung von Zeitaktivitätskurven über bestimmten wählbaren Teilregionen mittels elektronischer Datenverarbeitung können Informationen über die Kinetik der verabreichten Radionuklide gewonnen werden.

A.2. Die zerebrale Serienschintigrafie (zSS)

A.2.1. Methode

Zur nuklearmedizinischen Untersuchung des Gehirns wird allgemein die sogenannte zerebrale Serienschintigrafie verwendet. Sie basiert auf den Arbeiten von ROSENTHALL, 1966 (2) und RÖSLER, 1969 (3). Eine radioaktive Substanz: Technetium 99m-Per technetat, die den Intravasalraum des untersuchten Organs während der Untersuchungsdauer möglichst nicht verlassen sollte, wird bolusartig in eine Armvene injiziert. Das Verhalten des Tracers wird anschließend in drei Untersuchungsabschnitten verfolgt. In der Stufe 1, auch Radionuklidangiografie (RNA) genannt, - NIENDORF (5) - wird die erste Passage des Tracers durch das zerebrale Gefäßsystem bis etwa 30 sec. p.i. mit der Gammakamera aufgenommen. Dabei können der Verlauf der großen Gefäße verfolgt und hypo- bzw. hyperperfundierte Zonen im Seitenvergleich gefunden werden - BÜLL (7) -. 5 bis 10 min. p.i. wird ein frühstatisches Szintigramm angefertigt: Stufe 2 der zSS. Den dritten Untersuchungsabschnitt, die Stufe 3 der zSS, stellt das ca. 1 Stunde p.i. aufgenommene spätstatische Szintigramm dar. Mit Hilfe der Stufe 1 kann die regionale zerebrale Hämodynamik, mit der Stufe 2 die Vaskularisation des Hirngewebes und mit der dritten Stufe die Intaktheit der Bluthirnschranke beurteilt werden - FISCH (6) -.

A.2.2. Gegenüberstellung der zSS und der alleinigen spätstatischen Untersuchung

In der Literatur wird berichtet, daß sich durch die Hinzunahme der schnellen dynamischen Serie und des frühstatischen Szintigramms zu den früher allein üblichen spätstatischen Szintigrammen bis zu 50 Prozent, vor allem zerebrovaskuläre Läsionen mehr nachweisen lassen als mit den alleinigen spätstatischen Aufnahmen

RÖSLER (4,9); ROSENTHALL(8); BELL (10); COWAN (11); FISCHER (12); FISH (6) -. Das zeitliche Aktivitätsverhalten in Tumoren kann wesentliche Hinweise zur Art-diagnose geben - NIENDORF (5) -. Schon ROSENTHALL (8) berichtet 1967, daß zerebrovaskuläre Prozesse mit den dynamischen Aufnahmen früher entdeckt werden als im spätstatischen Szintigramm. RÖSLER (4,9) fand in seinen Untersuchungen durch die Hinzunahme der Stufe 1 der zSS 40 Prozent mehr Läsionen, vor allem zerebrovaskulärer Genese. Er erhielt in 56 Prozent der im statischen Szintigramm positiven Fälle zusätzliche Informationen über die Art des nachgewiesenen Prozesses. Auch BELL (10) beschreibt, daß mit den spätstatischen Bildern allein weniger als die Hälfte der Läsionen nachgewiesen werden, die er bei der Berücksichtigung der Stufe 1 aufdecken konnte. COWAN (11) untersuchte in einer groß angelegten Studie mit 1165 Patienten die Wertigkeit der zSS in der Routinediagnostik. Er kam unter anderem zu dem Ergebnis, daß im Vergleich zur statischen Szintigrafie in der dynamischen Untersuchung 50 Prozent der Carotis- und Medialäsionen mehr erkannt werden. Die Untersuchungen von FISCHER (12) ergaben, daß sich in 80 Prozent von 143 Hirninfarkten eine veränderte Hämodynamik mit Hilfe der Stufe 1 nachweisen läßt, eine gestörte Bluthirnschranke und damit eine positive Stufe 3 aber nur bei 14 Prozent der Patienten auftrat. Die Studie von FISH (6) zeigt ebenfalls eine Verdopplung der positiven Befunde bei zerebrovaskulären Erkrankungen bei der Anwendung der zSS. Es ließ sich in 32 Prozent der statischen Aufnahmen eine pathologische Aktivitätsanreicherung nachweisen, während die schnelle Serie in 75 Prozent eine Abweichung ergab.

Beim Hirninfarkt als Folge der zerebralen arteriellen Verschußkrankheit stellten auch BURKE (13) und ROSENTHALL (14) ein verändertes zeitliches Aktivitätsverhalten im Seitenvergleich fest. Dabei kamen sowohl Fälle mit vermindertem Aktivitätseinstrom als auch Fälle mit

einem erhöhten Tracertransit im betroffenen Gefäßgebiet vor. Eine genaue Differenzierung der serienszintigrafischen Befunde beim zerebralen Insult wurde von der Gruppe um RÖSLER (4) in einer Studie mit 72 Patienten vorgenommen. Danach lassen sich die auswertbaren Symptome in vier Kategorien einteilen:

- 1) umschriebene pathologische Anreicherung in Stufe 2 (vaskuläres Szintigramm) und Stufe 3 (spätstatisches Szintigramm),
- 2) deutlicher Mediaverschluß oder Mediadefekt während der arteriellen Phase der Stufe 1,
- 3) Phasenverschiebung mit erhöhter Aktivität im betroffenen Gebiet (= verstärkter Kontrast) in der capillären Phase der Stufe 1,
- 4) Phasenverschiebung mit verminderter Aktivität im betroffenen Gebiet (= herabgesetzter Kontrast) in der capillären Phase der Stufe 1.

Es zeigt sich, daß diese 4 möglichen Aktivitätsmuster gehäuft in bestimmten Kombinationen auftreten und diese Kombinationen sich wiederum definierten Zeitintervallen nach dem Infarkt ereignis zuordnen lassen: Kombination 2 und 4 findet sich in den ersten 14 Tagen nach dem Ereignis (Stadium 1 des Hirninfarkts) und bei Insulten, die älter als 4 Wochen sind (Stadium 3 des Hirninfarkts). Die Kombination der Aktivitätsmuster 1 und 3 tritt vorwiegend in der zweiten und dritten Woche nach dem Infarkt (Stadium 2) auf, wobei die Aktivitätsanreicherung als Ausdruck einer gestörten Bluthirnschranke zu bewerten ist. Unter Berücksichtigung dieser Einteilung diagnostizierte RÖSLER (16) in einer weiteren Studie 92 Prozent von 60 Hirninfarkten. BÜLL (7) berichtet, daß er mit dieser Einteilung 83 Prozent aller im kranialen Computertomogramm festgestellten Infarkte im Stadium 1, 100 Prozent der Insulte im Stadium 2 und 94 Prozent der Infarkte im Stadium 3 mit Hilfe der zSS fand. Das sind 96 Prozent aller computertomografisch diagnostizierten Insulte.

Während für die zerebrovaskulären Erkrankungen die Anzahl der richtig positiven pathologischen Befunde mit der zSS im Vergleich zur statischen Szintigrafie erhöht wird, gibt sie bei der Diagnose der Hirntumoren wichtige Entscheidungshilfen für die Artdiagnose. Die Nachweiswahrscheinlichkeit eines Hirntumors im statischen Szintigramm ist ähnlich hoch wie die der Carotisangiografie oder der Luftencephalografie - RÖSLER (4) -. Allerdings gibt das spätstatische Bild nur selten Hinweise auf die Art des Tumors. Es zeigt an, wo und in welchem Umfang eine Störung der Bluthirnschranke vorhanden ist. Mit Einführung der zSS wurde gefunden, daß bestimmte Tumoren ein definierbares zeitliches Aktivitätsverhalten aufweisen. ROSENTHALL (8) stellte schon 1967 fest, daß Hirntumore unterschiedliche Aktivitätsmuster besitzen und daß stark vaskularisierte Tumore normalerweise eine gesteigerte Perfusion zeigen. SHELDON (15) untersuchte diese Zusammenhänge genauer und stellte fest, daß eine erhöhte Perfusion in der Stufe 1 im Tumorbereich dann auftritt, wenn im Carotisangiogramm arteriovenöse Shunts der Tumorgefäße nachweisbar sind. Aus der Literatur geht hervor, daß sich bei den vaskularisierten Tumoren Meningeome, Glioblastome und av-Anomalien aufgrund ihres zeitlichen Aktivitätsverhaltens differenzieren lassen. Ebenfalls können mit Hilfe der zSS nicht vaskuläre, d.h. minderperfundierte Läsionen herausgefunden werden - RAMOS (16); HANDA (17); SMOAK (18) -. Neuere Untersuchungen von BÜLL (19) zeigen, daß sich die Artdiagnose von Meningeomen und Glioblastomen in 83 Prozent der Fälle richtig stellen läßt. Der Vergleich mit der axialen kranialen Computertomografie, die zwar 99 Prozent aller Tumoren diagnostiziert, ergibt für die Computertomografie einen gleich hohen Prozentsatz von richtigen Artdiagnosen bei Meningeomen und Glioblastomen. Erst der parallele Einsatz beider Methoden steigert den Prozentsatz der richtigen Artdiagnose der beiden Tumorarten auf 90 Prozent.

A.2.3. Auswerteverfahren für die Stufe 1 der zSS

Der diagnostische Wert der zSS ist neben dem Einsatz der Computertomografie als weiteres nicht invasives Verfahren bei der Untersuchung von Hirnerkrankungen unbestritten - BÜLL (20) -. Bisher wurden zur Auswertung und Bearbeitung der "Rohdaten" der Stufe 1 der zSS recht unterschiedliche Verfahren benutzt. Die ursprüngliche Form der RNA, die etwa seit 1966 angewendet wurde - ROSENTHALL (2) -, hielt die erste Tracerpassage durch das Gehirn auf einer Serie von Polaroidbildern fest, die jeweils die in einem definierten Zeitintervall aufsummierten Impulse zeigten. Dieses Zeitintervall wurde von verschiedenen Untersuchern unterschiedlich lang gewählt und schwankte zwischen 1,5 sec/Bild und 5 sec/Bild. Zusätzlich gab es die Möglichkeit, durch elektronische Halbierung des Kristalls und Anschluß der Gammakamera an einen Zweifachschreiber für jede Hirnhälfte eine Zeitimpulsratenkurve zu erhalten - BURKE (13) -. Mit Hilfe der Polaroidbilder war es möglich, die Tracerpassage durch das zerebrale Gefäßsystem optisch zu beurteilen und eine Einteilung in eine arterielle, capilläre und venöse Phase vorzunehmen. Die Zeitimpulsratenkurven erlaubten einen quantitativen Vergleich von beliebigen Kurvenparametern. Seitendifferentes Aktivitätsverhalten konnte grob erfaßt und je nach Abweichungsmuster bestimmten Erkrankungen zugeordnet werden. Da ein Anschluß an ein Datenverarbeitungssystem noch nicht vorhanden war, gab es keine Möglichkeit die Studie zu speichern, zu reproduzieren und die erhaltenen Daten zu bearbeiten.

Die seit etwa 1972 - O'REILLY (21) - mögliche Verbindung der Gammakamera mit einem Rechnersystem brachte für die Auswertung der RNA erhebliche Vorteile. Es konnten Impulsratensummenbilder für wesentlich kürzere Zeitintervalle, bis zu 100 Bildern pro Sekunde an-

gefertigt und fortlaufend über die ganze Studie auf einer Magnetplatte gespeichert werden. Bei sehr schnellen Serien faßte der auswertende Arzt nun Einzelbilder aus von ihm wählbaren Zeitintervallen der Studie zu Summenbildern zusammen. Hierfür sind zwei Vorgangsweisen beschrieben:

- 1) Summenbilder aus kurzen Zeitabschnitten können überlappend, sozusagen kinematografisch auf einem Fernsehmonitor abgespielt und betrachtet werden - NIENDORF (5) -. Bei der Summation von jeweils 5 Einzelbildern und überlappender Erzeugung sähe die Bilderfolge z.B. so aus:
 - a. $(B-2)+(B-1)+B+(B+1)+(B+2)$
 - b. $((B+3)-2)+((B+3)-1)+(B+3)+((B+1)+1)+((B+3)+2)$
usw.
- 2) Arterielle, capilläre und venöse Phasen werden an einer Zeitimpulsratenkurve der Gesamtstudie bestimmt und Phasensummenbilder für die entsprechenden Zeitabschnitte erzeugt.

Der optische Informationsgehalt der Bilder kann durch ein räumliches Glättungsverfahren verbessert werden und ausgewählte Bilder mit einer photographischen Kamera dokumentiert werden.

Die Verwendung des Datenverarbeitungssystems ermöglicht es auch, Zeitimpulsratenkurven für bestimmte wählbare Teilregionen, sogenannte Regions of Interest (ROI), zu erzeugen. Dabei wird die Summe der Impulse, die innerhalb der ROI eines Einzelbildes der Studie erfaßt werden, als Funktion der Zeit aufgetragen. Die zeitliche Aktivitätsverteilung am Meßort hat bei der schnellen Serie der zSS die Form einer Indikatorverdünnungskurve. Durch den Vergleich der Kurven zweier symmetrischer Teilregionen und die Beurteilung der Kurvenform sind Rückschlüsse auf die Ursache einer Veränderung möglich. Zunächst verwendete man, limitiert

durch die technische Ausstattung des Rechners, rechteckige symmetrische Regions of Interest. Diese konnten beliebig groß gewählt und über beliebigen Regionen (z.B. Aktivitätsbänder der Carotiden und/oder Aktivitätsbänder der Aa. cerebri mediae) gelegt werden. Allerdings war die eckige Form der Regions unbefriedigend, da sie nicht an die zerebralen Bildstrukturen angepaßt werden konnten. Bei der Wahl der ROI mußten Kompromisse geschlossen werden, ob weniger interessierende Bereiche in die ROI eingeschlossen oder ob auf Teile der interessierenden Strukturen in der ROI verzichtet wurde (Abb.1, Abb.8). Durch die Weiterentwicklung der Datenverarbeitungssysteme ist die Markierung von unregelmäßigen ROIs möglich geworden, deren Grenzen vom Auswertenden genau an die Bildstrukturen angepaßt werden können. Bei der Auswertung der RNA finden unregelmäßige Regions Verwendung, die eine Hemisphäre unter Einschluß der A. cerebri media, sowie unter Ausschuß der in der Mittellinie ziehenden, großen venösen Blutleiter umfassen (Abb.9). Die zugehörigen Zeitimpulsratenkurven werden auf gleiche ROI-Fläche normiert, damit ein Vergleich der Kurven möglich ist - PREISSIG (22); RONAI (23) -. Dieser Kurvenvergleich kann sowohl optisch als auch quantitativ durch Bestimmung von interessierenden Kurvenparametern vorgenommen werden - RONAI (23); RATH (24); GRIEP (25) -. V.ARNIM (26) und SCHICHA (27) berichten über ein Multiparametersystem, mit dem gegenüber der quantitativen Bewertung von Einzelparametern die diagnostische Wertigkeit der RNA weiter verbessert werden kann.

Die Möglichkeit des Rechnereinsatzes führte zur Entwicklung eines weiteren Verfahrens zur Auswertung der RNA, den Funktionsbildern oder "function images". Die mit der Gammakamera für ein Bild gemessenen Impulsratenwerte werden durch den Rechner auf einer

64 x 64 Kanäle enthaltenden Matrix räumlich zugeordnet und auf dem Fernsehmonitor dargestellt. Für ein Funktionsbild erzeugt der Rechner zunächst für jeden Kanal der Matrix eine Zeitaktivitätskurve. Anschließend wird ein vorgegebener Kurvenparameter für jede der 4096 Kurven berechnet. Die so erhaltenen Werte werden Stufen einer Farb- oder Grauskala zugeordnet und ihre regionale Verteilung in einem Bild dargestellt (Abb.2). Das Funktionsbild gibt die räumliche Verteilung eines Kurvenparameters wieder. Für weitere Kurvenparameter müssen jeweils neue function images erzeugt werden. Durch die Wahl eines oder mehrerer geeigneter Parameter kann die regionale Verteilung dynamischer Vorgänge übersichtlich erfaßt und im Seitenvergleich bzw. im Vergleich zur Umgebung beurteilt werden. Es entsteht ein dem statischen Szintigramm ähnliches Bild, nur wird nicht die regionale Verteilung der Impulsratenwerte sondern die regionale Verteilung eines Parameters der Zeitaktivitätskurven dargestellt.

Das Funktionsbild besitzt gegenüber den Phasensummenbildern den Vorteil, daß die Dynamik der Boluspassage durch das zerebrale Gefäßsystem besser erfaßt wird. Die hämodynamischen Vorgänge können kleineren Raumeinheiten zugeordnet werden als mit den Zeitimpulsratenkurven größerer ROIs. Das räumliche Auflösungsvermögen für diese Vorgänge wird erhöht. Die Analyse und der Vergleich der großen Anzahl von Kurven, die von einem Beobachter kaum geleistet werden kann, geschieht durch den Computer. Er faßt das Ergebnis seiner Auswertung in einem oder mehreren, allerdings wenigen anschaulichen Bildern zusammen.

Im Prinzip kann jeder an einer Zeitaktivitätskurve ableitbare Parameter zur Bildung eines function image verwendet werden. Über folgende Methoden wurde unter anderem in der Literatur berichtet:

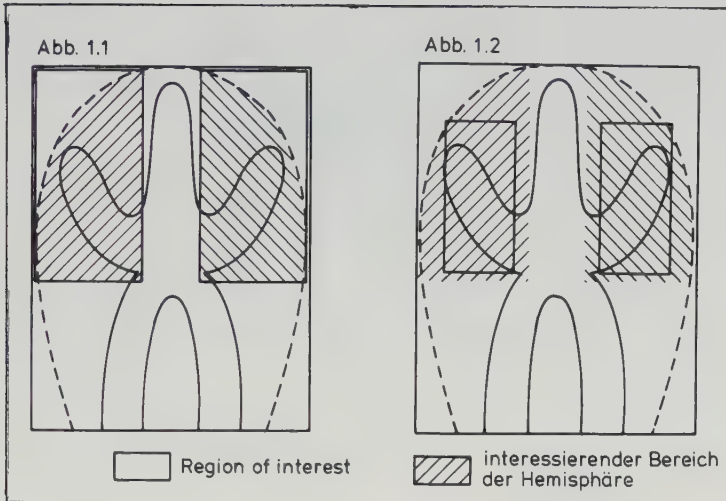


Abb. 1.1 Die Rechteck-Region umfaßt ein Areal, das größer als das eigentlich interessierende Gebiet ist

Abb. 1.2 Die Rechteck-Region umfaßt ein Areal, das kleiner als das eigentlich interessierende Gebiet ist

Bestimmung und Darstellung von N-max und T-max

DELAND (28) benutzte zur Erzeugung von Funktionsbildern folgende Kurvenparameter:

- 1) N-max, das ist der maximale Impulsratenwert, der in der Zeitaktivitätskurve eines jeden Matrixkanals auftritt (Abb. 3).
- 2) T-max, das ist das Zeitintervall zwischen Beginn der Messung, t_0 , und dem Zeitpunkt, zu dem das Impulsratenmaximum auftritt, $t_{\max}$ (Abb. 3). T-max ist bei spät auftretenden Maxima groß, bei früh erscheinenden Kurvenmaxima klein.

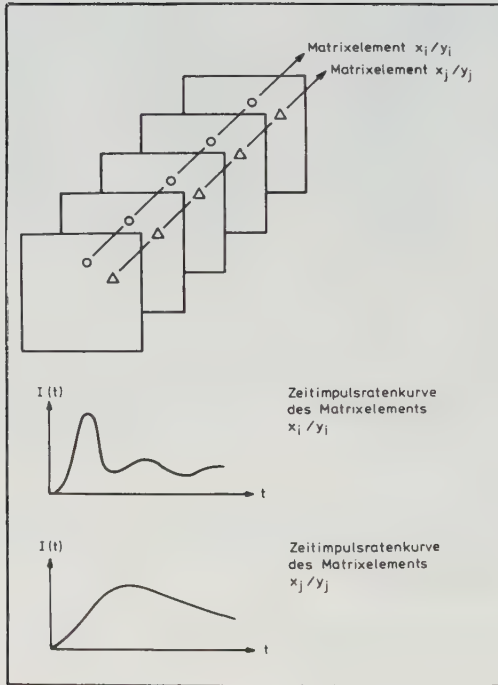


Abb. 2 Prinzip der Erzeugung eines Funktionsbildes:
Für jeden Matrixkanal wird vom Rechner eine
Zeitimpulsratenkurve erzeugt. Hier am Bei-
spiel der Matrixelemente x_i/y_i und x_j/y_j

dargestellt. Der Wert eines vorgegebenen Kur-
venparameters wird für jede Kurve bestimmt
und dem entsprechenden Matrixkanal zugeord-
net in einem Funktionsbild dargestellt

Die absoluten Werte von N-max und T-max werden jeweils
bestimmten Stufen einer Grau- oder Farbskala zugeord-
net und jede Größe in einem function image dargestellt.

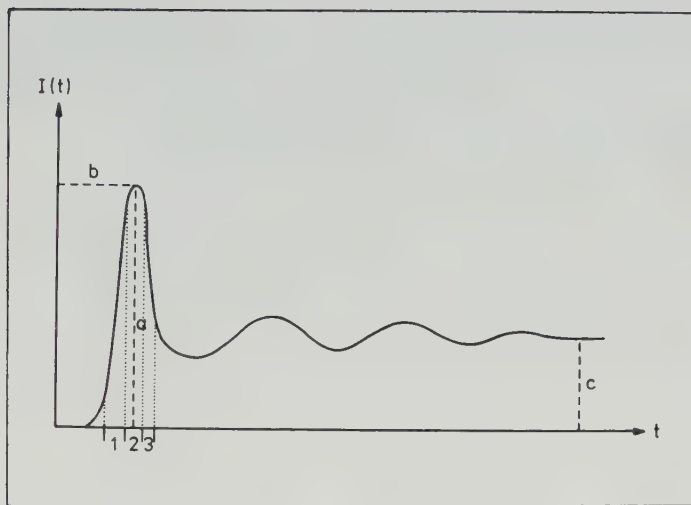


Abb. 3 Indikatorverdünnungskurve mit Bestimmung der Zeitintervalle der arteriellen, capillären und venösen Phase, sowie N-max, T-max und Kurvenplateau

- | | |
|---------------------|------------|
| 1: arterielle Phase | a: N-Max |
| 2: capilläre Phase | b: T-max |
| 3: venöse Phase | c: Plateau |

Die Methode besitzt den Vorteil, daß der Rechenaufwand gering und damit die zur Auswertung benötigte Zeit kurz ist. Da bei der RNA Indikatorverdünnungskurven gemessen werden, können aus der Höhe des Kurvenmaximums und dem Zeitpunkt seines Auftretens Rückschlüsse auf den Verlauf des aufsteigenden Kurvenschenkels gezogen werden. Allerdings darf diese Information über die Form des Kurvenanfangsteils nicht zu hoch bewertet werden, da sie ja nur aus der Betrachtung eines Kurvenpunktes resultiert. Zusätzlich muß berücksichtigt werden, daß der Impulsratenwert eines Matrixpunktes im Einzelbild der RNA niedrig ist. Bei der Berechnung der N-max und T-max Werte können

daher, auch nach dem Glätten der Kurven, statistische Fehler eingehen.

Berechnung und Darstellung der regionalen Kurvensteigungen mit Hilfe der Trendszeitintigrafie

Diese Methode wurde von MAC INTYRE (29) für die Xenon-Auswaschkurven der Lungen, von ISHII (30) für die Xenon-Auswaschkurven der Niere vorgestellt. WIENER (31) modifizierte die Methode für Kurven mit an- und absteigendem Schenkel, wie sie z.B. bei der Jod-Hippuranclearance der Niere vorkommt. NOELPP (32) beschäftigte sich ebenfalls in einer grundlegenden Arbeit mit der Methode der Trend- oder Gradientenszeitintigrafie. Sie beruht auf folgendem Prinzip: Anhand der Summationskurve des Organs wird der bzw. die interessierenden Kurvenabschnitte mit ihrem zugehörigen Zeitintervall bestimmt. Durch die in diesem Zeitintervall liegenden Kurvenpunkte der Impulsratenfunktion eines jeden Matrixelements wird nun eine Ausgleichsgerade gelegt und deren Steigung bestimmt. Die Geraden werden mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadratsummen berechnet. Den absoluten Wert ihrer Steigungen werden Stufen einer Grau- oder Farbskala zugeordnet und in einem Funktionsbild dargestellt.

Diese sogenannten Trend- oder Steigungsbilder vermitteln einen Eindruck über die Einstrom- bzw. Auswaschgeschwindigkeit des radioaktiven Tracers. Veränderungen der dynamischen Vorgänge müssen in den statischen Bildern nicht zum Ausdruck kommen. WIENER (31) fertigte zusätzlich zu den Steigungsbildern ein Summationsbild, d.h. ein statisches Bild des entsprechenden Zeitintervalls an. Hierbei fand er bei normal beurteilten statischen Phasenbildern pathologisch veränderte Steigungsbilder.

Steigungsbilder lassen sich relativ einfach und schnell über ein Computerprogramm erzeugen. Gegenüber den N-max und T-max-Funktionsbildern haben sie den Vorteil,

- 1) daß sie Aussagen über einen Kurvenabschnitt, d.h. mehrere Punkte der Kurve, machen,
- 2) daß sie sich für jeden beliebig wählbaren Kurvenabschnitt erzeugen lassen,
- 3) daß nach der Festlegung eines Kurvenabschnittes eine Ausgleichsrechnung stattfindet. Das bedeutet, daß der statistische Rauscheinfluß verglichen mit den N-max und T-max-Werten geringer gehalten werden kann.

Allerdings darf diese Fehlerbreite auch hier nicht vernachlässigt werden, da ja die gleichen Schwankungen eingehen wie bei der N-max und T-max Berechnung. Auch muß bedacht werden, daß die Berechnung der Kurvensteigung mathematisch einer Differenzierung der Funktion entspricht und diese zu einer verstärkten Darstellung des statistischen Rauschens beiträgt. Die Anstiegsmethode stellt eine Verbesserung der Auswertung dar, da sie Aussagen über Kurvenabschnitte macht und in variablen Abschnitten einer Kurve einsetzbar ist. Die statistische Genauigkeit wird allerdings gegenüber der N-max / T-max Methode nur gering erhöht.

A.3 Stellung der zSS im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden der zerebralen Hämodynamik

Neben der zSS gibt es folgende weitere Möglichkeiten, Aufschluß über die zerebrale Hämodynamik zu erlangen:

- 1) nicht invasive Verfahren
 - a) nicht nuklearmedizinische Methoden
 - Rheografie
 - dynamometrische Kreislaufanalyse (modifizierte Ophthalmografie)
 - thermische Verfahren
 - b) nuklearmedizinische Methoden
 - ^{133}Xe -Xenon-Inhalationsmethode

2) invasive Verfahren

- a) nicht nuklearmedizinische Methoden
 - elektromagnetische oder Ultraschallmessung der Blutströmungsgeschwindigkeit
 - Röntgendensitometrie
- b) nuklearmedizinische Methoden
 - ^{133}Xe -Xenon-Injektionsverfahren

Die drei nicht invasiven und nicht nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren der zerebralen Hämodynamik: Rheografie, Dynamografie und Thermografie - RUTISHAUSER (36) - geben indirekt Aufschluß über das Durchflußvolumen im Gehirn. Die Rheografie gibt Hinweise auf eine vorliegende Störung, während Dynamografie und Thermografie ein definierbares, abweichendes Verhalten bei bestimmten Erkrankungen zeigen (z.B. bei Carotisstenose oder -verschuß). Aufgedeckte Störungen können räumlich nicht in dem Maße zugeordnet werden, wie dies mit der zSS möglich ist. Die Rheografie mißt Veränderungen des elektrischen Widerstandes der pulsierenden Blutssäule jeweils für eine ganze Hemisphäre. Die Dynamografie macht Aussagen über die Blutdruck-, Pulswellengeschwindigkeits- und Widerstandsverhältnisse nur für den Bereich der A. carotis interna bis zum Abgang der A. ophthalmica. Veränderungen der distalen Äste der Carotis interna können damit nur dann erfaßt werden, wenn diese hämodynamische Störungen in der Carotisarterie bewirken. Die Thermografie mit einer Sonde im Bulbus venae jugularis gibt wiederum nur Aufschluß über die Durchblutungsverhältnisse des gesamten Gehirns bzw. im Fall des Infrarotgeräts über kühle, d.h. wenig oder nicht durchblutete Bezirke im Schädelbereich.

Mit der zSS ist es dagegen möglich, das Fluß- und Blutpoolverhalten den großen Arterien des Gehirns, A. cerebri media und A. cerebri anterior bzw. Parenchymbezirken des Gehirns zuzuordnen. Allerdings können

die hämodynamischen Größen auch hierbei nicht quantitativ bestimmt werden.

Die quantitative Bestimmung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) in ml Blut / g Hirngewebe / min mit der Höhe-über-Fläche-Methode - ISHII (30) - kann mit Hilfe der 133-Xenon-Inhalationsmethode vorgenommen werden - SCHMITZ-FEUERHAKE (33) -. Der Aufnahmevorgang erfolgt dabei entweder mit der Gammakamera in einer Ebene oder mit dem Emissionstomografen in mehreren Schnittebenen - GRUBB (34) -. Die aus den Meßkurven abgeleiteten Exponentialfunktionen enthalten Informationen über das Aktivitätsverhalten in mehreren, bei der Messung über dem Schädel erfaßten Kompartments. Das einfachste Modell geht dabei von 3 Kompartments aus: Graue und weiße Substanz sowie ein Kompartiment mit langer Zeitkonstante, das Kopfhaut und Knochen zuzuordnen ist. Die Kurvenanteile der Kompartments, die keinen Anteil am zerebralen Blutfluß haben, müssen daher vor Bestimmung der rCBF durch Simulation der experimentell gefundenen Kurven anhand eines Kompartimentmodells eliminiert werden. Dieser etwas komplizierte Auswertevorgang, eine relativ lange Untersuchungsdauer (ca. 45 min) sowie technische Schwierigkeiten beim Ein- und Ausatmen des Xenons in einem geschlossenen System und beim Auffangen des wieder abgeatmeten Xenons bewirken, daß die 133-Xenon-Inhalationsmethode nur selten in der Routinediagnostik verwendet wird.

Es gibt zwei Möglichkeiten, die Blutströmungsgeschwindigkeit auf elektromagnetischem Wege zu bestimmen. Entweder wird ein Meßkopf um das operativ dargestellte Gefäß gelegt - NYCOTRON INTRODUCTION (35) - oder es wird eine Meßsonde in das Gefäß eingeführt. Diese zweite Methode kann auch mit Meßsonden, die auf Ultraschallbasis arbeiten, durchgeführt werden - RUTISHAU-

SER (36) -. Eine Flußbestimmung ist hierbei nur möglich, wenn zusätzlich der innere Gefäßdurchmesser und das Strömungsgeschwindigkeitsprofil bekannt ist. Außerdem erfolgt die Bestimmung der hämodynamischen Größen nur punktuell. Sie sagt nichts über die Versorgungssituation des nachgeschalteten Gefäßabschnitts aus, die ja durch Kollaterale gewährleistet sein kann.

Bei der Röntgenkinematografie - RUTISHAUSER (37); HÖHNE (38) - können auf einem Leuchtschirm dargestellte Bilder mit hoher Frequenz aufgenommen werden. Wird sie für die angiografische Untersuchung eines Gefäßsystems angewendet, so läßt sich der Blutfluß nach folgendem Verfahren bestimmen: Nach der Passage des Indikatorbolus (in diesem Fall das Kontrastmittel) wird die Differenz der mittleren oder minimalen Transitzeit $\bar{t}$ an 2 Gefäßquerschnitten sowie das dazwischenliegende Gefäßvolumen bestimmt. Der Fluß wird anschließend nach der Gleichung:

$$F = \frac{V}{\bar{t}}$$

berechnet.

Bei der 133-Xenon-Injektionsmethode wird die Xenon-Auf-sättigung des Hirnparenchyms durch die Punktion der A. carotis interna und direktes Einbringen des Xenons in das arterielle zerebrale Gefäßsystem erreicht. Das Prinzip der rCBF-Bestimmung ist bei der Xenon-Inhalationsmethode beschrieben.

Der Nachteil der drei zuletzt beschriebenen Methoden, die vom quantitativen Ergebnis und - bei der Röntgendensitometrie - von der räumlichen Zuordnung der Störung her bessere Aussagen machen als die zSS, ist die Notwendigkeit der Punktion eines artiiellen Gefäßes. Dies ist für den Patienten belastender und risikoreicher als die

venöse Injektion der Aktivität der zSS.

Die zSS stellt unter den nicht invasiven Untersuchungsverfahren der zerebralen Hämodynamik die Methode dar, die bei einfacher Durchführung (im Gegensatz zur Xenon-Inhalationsmethode) Vorgänge im zerebralen Gefäßsystem regional zuordnen kann. Die Passage des Tracerbolus durch die großen zerebralen Gefäße wird dargestellt und Störungen können relativ genau lokalisiert werden. Im Vergleich sind die Aussagen der invasiven Verfahren, die a) eine quantitative Bestimmung des Blutflusses und b) eine noch bessere Lokalisation von Störungen ermöglichen, genauer. Die Wertigkeit der zSS, vor allem bei zerebrovaskulären Erkrankungen rechtfertigt es dennoch, sie nach den Empfehlungen von BÜLL (20) zunächst als nicht invasives Verfahren bei Verdacht auf eine ischämische Störung des zerebralen Kreislaufs einzusetzen. Die Patienten, die anschließend einer invasiven Untersuchung zugeführt werden, können dadurch stärker selektioniert werden.

A.4 Problemstellung der Studie

Wie im Einleitungskapitel berichtet, werden von verschiedenen Untersuchern recht unterschiedliche Verfahren zur Auswertung der Stufe1 der zSS angewendet. Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Wertigkeit der einzelnen Auswertemethoden zu untersuchen. Im weiteren soll verglichen werden, ob die Kombination mehrerer Auswerteverfahren oder die Verwendung einer einzelnen Methode eine bessere Treffsicherheit der RNA ergibt. Dabei wird ein Verfahren gesucht, das eine maximale Anzahl von Kranken richtig erkennt ohne gleichzeitig sehr unspezifisch zu sein. Die Methode sollte also eine hohe Sensitivität bei hoher prozentualer Richtigkeit (Trefferquote einer Methode für Kranke und Gesunde) besitzen.

B. Theoretische Grundlagen zur Hämodynamik

=====

Im folgenden Kapitel wird die Form der Zeitimpulsratenkurve beschrieben und einzelne Kurvenabschnitte dem arteriellen Aktivitätseinstrom, seiner Verteilung im Hirnparenchym, seinem venösen Abstrom und der Äquilibrationsphase zugeordnet. Anschließend wird die Abhängigkeit der Kurvenform vom Blutfluß und dem Gefäßvolumen dargelegt und das Verhalten einzelner Kurvenabschnitte bei Veränderungen von Fluß und / oder Volumen diskutiert.

B.1. Zuordnung der Durchblutungsphasen zu einzelnen Abschnitten der Indikatorverdünnungskurve

Durch den on-line Anschluß eines Rechnersystems an die Gammakamera ist es möglich, aus den Daten der RNA für das gesamte Bild oder für eine interessierende Teilregion eine Zeitimpulsratenkurve zu erzeugen. Dafür wird die Summe der Impulse, die sich in der interessierenden Teilregion eines jeden Einzelbildes befinden, als Funktion der Zeit aufgetragen. Die zeitliche Aktivitätsverteilung während der ersten Tracerpassage durch das Gehirn hat die Form einer Indikatorverdünnungskurve. Hierbei gibt der aufsteigende Kurvenschenkel den arteriellen Einstrom des Aktivitätsbolus in das Gefäßsystem wieder. Der Kurvengipfel wird erreicht, wenn sich die Aktivität in den Kapillaren des Hirnparenchyms verteilt hat. Der venöse Abstrom des Radionuklids führt zu einem Abfall der Zeitimpulsratenkurve, entsprechend der Verminderung der im Gehirn vorhandenen Aktivität. Passiert der Bolus das Gefäßsystem ohne zu rezirkulieren, so erreicht die Impulsratenkurve wieder die Nulllinie, wenn alle Aktivitätsteilchen das Gebiet verlassen haben. Im

Falle der zSS kommt es zur Rezirkulation der ^{99m}Tc -Pertechnetatmoleküle. Bevor die letzten Teilchen das zerebrale Gefäßsystem nach der ersten Passage verlassen, strömen die ersten Partikel zum zweiten Male wieder ein. Die gemessenen Impulsratenkurven sinken nicht auf Null ab, sondern beginnen in Abhängigkeit von der Rezirkulationszeit wieder zu steigen. Da der Bolus sich inzwischen verteilt hat, erreicht die Kurve einen flacheren zweiten Gipfel. Dieser Vorgang wiederholt sich, bis sich der Tracer mit den Flüssigkeitspartikeln äquilibriert hat und mit konstanter Konzentration durch das Gefäßgebiet strömt. Jetzt werden in jedem Zeitintervall gleich hohe Impulszahlen gemessen, d.h., die Zeitimpulsratenkurve verläuft auf einem Plateau (Abb. 3). Um eine genauere Kenntnis über das räumliche Aktivitätsverhalten während der arteriellen, capillären und venösen Phase zu erhalten, können die Impulse aller Einzelbilder einer Phase addiert und in einem Phasensummenbild zusammengefaßt werden.

B.2. Einfluß von Blutfluß und Gefäßvolumen des untersuchten Organs auf die Kurvenform

ZIERLER (39,40) stellte an einem Verdünnungsraum mit einem Ein- und Ausgang, jedoch sonst unbekannten Eigenschaften ("black box") mathematische Überlegungen zur Zeitaktivitätsfunktion $q(t)$, die über dem System gemessen wird, an. Er fand, daß die Fläche unter der Kurve direkt abhängig ist von:

- a) dem Quotienten aus dem Fluß F durch den Verdünnungsraum und dem Volumen V desselben, das ist die mittlere Transitzeit $\bar{t}$ der Teilchen in diesem System
- b) der Menge der am Eingang injizierten Aktivität Q

$$\int_0^{\infty} q(t) dt = Q \times \bar{t} = Q \times \frac{V}{F}$$

ITTI (41) befaßte sich mit dem Problem, ob Fluß bzw. Volumenveränderungen des zerebralen Gefäßsystems spezifische Variationen der Kurvenform von $q(t)$ zur Folge haben. In diesem Falle könnte man aus den Zeitaktivitätskurven $q(t)$ der zSS Rückschlüsse auf die Ursachen einer möglichen Abweichung ziehen. ITTI untersuchte diese Frage mit Hilfe eines stochastischen Modells für die Zirkulation eines nicht diffussiblen Tracers durch das Gehirn. Er fand, daß Indikatorverdünnungskurven, die über einer Region of Interest eines idealen Rohrsystems gemessen werden, abhängig sind von:

- a) dem Fluß F durch das untersuchte System
- b) dem Volumen V des untersuchten Systems

Ein ideales System wird angenommen, wenn

- a) es ~~einen~~ Ein- und Ausgang besitzt
- b) jedes Teilchen, das in das System eintritt, dieses auch wieder verläßt
- c) der Dispersionsindex für Indikator- und Flüssigkeitspartikel gleich 1 ist, d.h. Indikator- und Flüssigkeitsteilchen sich nach der Injektion gleichmäßig mischen
- d) Fluß und Volumen während der Meßzeit konstant bleiben und damit die Häufigkeitsverteilung der Transitzeiten der Flüssigkeitsteilchen konstant bleibt.

Zunächst erstellte ITTI eine Referenzkurve. Sie glich den Zeitimpulsratenkurven, die bei der zSS gesunder Individuen gewonnen werden. Dann variierte er einzelne Parameter und verglich die entstehende Kurve mit der Referenzkurve. Hierbei stellte er fest, daß der Kurvenanstieg von der Größe Fluß bestimmt wird, während das Gefäßvolumen der untersuchten Region die Höhe des

Plateaus, das die Kurve nach ihrem Abfall erreicht, beeinflußt.

B.2.1 Verhalten bei Veränderungen von Fluß und / oder Volumen

Veränderung des Blutflusses

Eine Verminderung des Blutflusses in der interessierenden Teilregion bei konstantem Blutvolumen wirkt sich umgekehrt proportional auf die Dauer der Transitzeiten aus. Es kommt zu einer Verlängerung des Zeitintervalls bis zum Kurvenmaximum und zu einer Erniedrigung des Kurvenmaximums, d.h., die Steigung des ansteigenden Kurvenschenkels wird geringer. Da in den beschriebenen Fällen das Blutvolumen konstant bleibt, findet sich keine Differenz in der Höhe der Plateaus der Kurven (Abb. 4).

Veränderung des Gefäßvolumens

Hypo- bzw. hypervaskularisierte Läsionen führen zu einer Veränderung der Größe des Gefäßvolumens und damit zu einer Veränderung des Blutpools. Hierbei wird eine deutliche Differenz zwischen der Höhe des Plateaus der Referenzkurve und der Plateauhöhe der Kurve der erkrankten Region gefunden.

Mehrere Variationen sind möglich:

- 1) Der Blutpool wird proportional zum Blutfluß vermindert. Es kommt zu keiner Veränderung der Transitzeiten. Der Zeitpunkt des Kurvenmaximums $T_{\max}$ bleibt unverändert, das Kurvenmaximum, der Kurvenanstieg und das Plateau werden verringert (Abb. 5).

- 2) Blutpool und Blutfluß vergrößern sich in gleichem Maße. Auch hier bleibt die mittlere Transitzeit und der Zeitpunkt des Maximums gleich. Kurvenmaximum, Kurvenanstieg und Plateau nehmen zu (Abb. 6).
- 3) Es findet sich eine Vergrößerung des Blutpools bei unverändertem Fluß. Der Blutfluß wird pro Volumeneinheit vermindert. Es kommt zu einer Verlängerung der Transitzeiten. Kurvenmaximum und das Zeitintervall bis zum Kurvenmaximum werden größer, während der Kurvenanstieg unverändert bleibt (Abb. 7).

B.2.2. Ursachen einer Veränderung der Kurvenform

Kurvenmaximum N-max

Erhöhung bzw. Verminderung des Kurvenmaximums N-max werden sowohl bei Veränderung der Variablen Fluß als auch der Variablen Volumen gefunden. Bei Vergrößerung von Fluß oder Volumen oder beiden kommt es zu einer Erhöhung des Kurvenmaximums. Bei Verringerung von Fluß, Volumen oder beiden Größen wird N-max erniedrigt. Bleibt der Zeitpunkt des Kurvenmaximums im Vergleich zur Referenzkurve konstant, so sind Fluß und Volumen proportional zueinander verändert ohne Auswirkung auf die Transitzeiten (Abb. 4; Abb. 5; Abb. 6; Abb. 7).

Eine Abweichung von N-max zeigt eine Störung an. Seine ausschließliche Betrachtung bringt jedoch keinen Aufschluß darüber, ob eine Abweichung fluß- oder volumenbedingt ist.

Zeitintervall bis zum Maximum T-max

Die Größe T-max ist der Zeitpunkt, zu dem nach Beginn

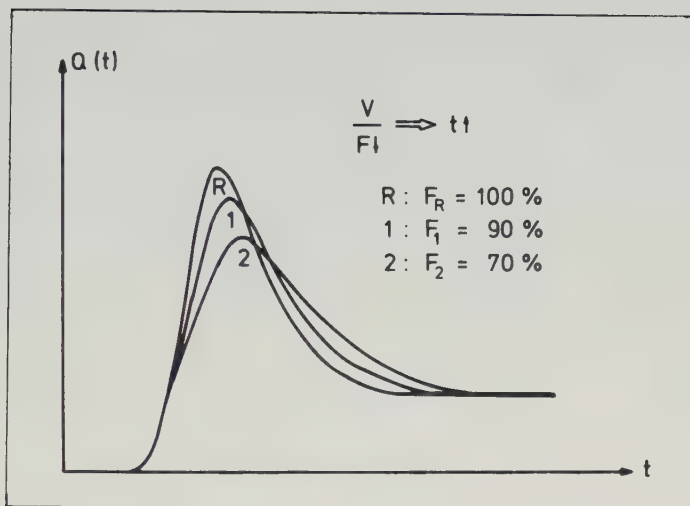


Abb. 4 Veränderung der Zeitimpulsratenkurven bei Abnahme des Flusses im System Gehirn - nach ITTI (41)

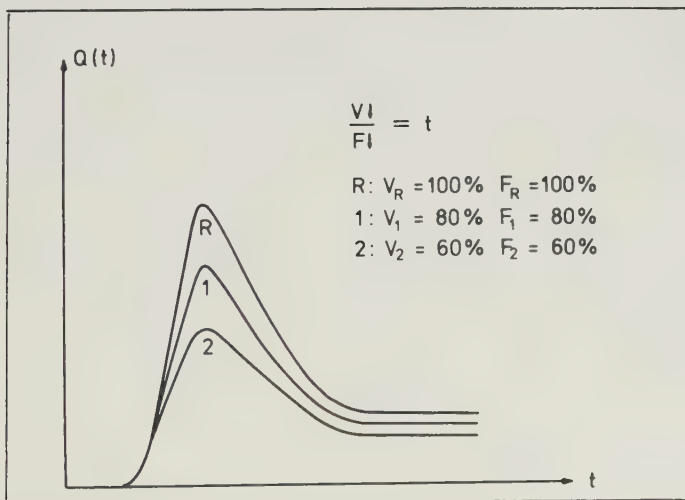


Abb. 5 Veränderung der Zeitimpulsratenkurven bei Verminderung von Blutfluß und Gefäßvolumen proportional zueinander - nach ITTI (41)

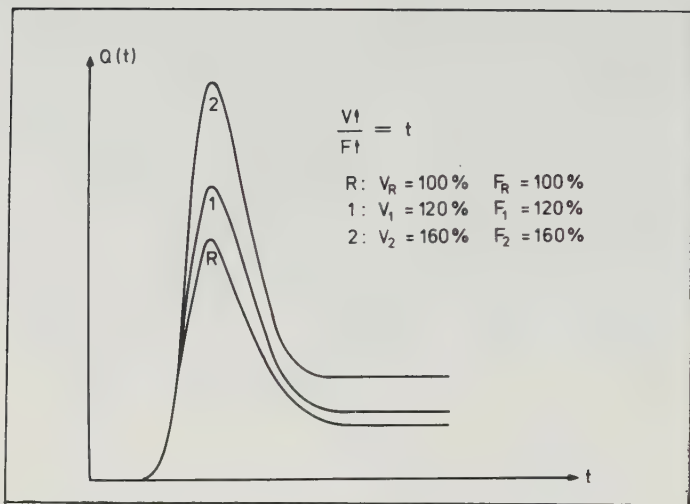


Abb. 6 Veränderung der Zeitimpulsratenkurven bei Vergrößerung von Blutfluß und Gefäßvolumen proportional zueinander - nach ITTI (41)

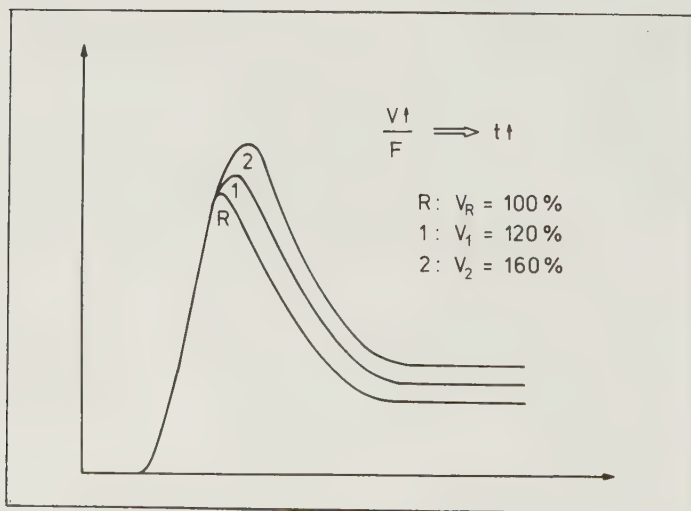


Abb. 7 Veränderung der Zeitimpulsratenkurven bei Vergrößerung des Blutpools - nach ITTI (41)

der Messung das Kurvenmaximum auftritt. Er spiegelt das Verhalten der Transitzeiten wieder. Eine Veränderung der Transitzeitverteilung in einem System geht in der Praxis stets mit einer Verlängerung bzw. einer Verkürzung von T-max einher. Sie tritt immer dann auf, wenn Fluß und Volumen sich disproportional zueinander verändert haben (Abb. 4; Abb. 7).

Mit Hilfe der T-max Werte läßt sich das Verhalten der Transitzeiten zweier Kurven miteinander vergleichen. Man erhält keine Information über die Ursache eines abweichenden Verhaltens.

Kurvenanstieg und Kurvenplateau

Um die Ursache für eine Verschiebung von N-max oder T-max zu erfahren, ist es wichtig, die Parameter zu betrachten, die ausschließlich durch den Fluß bzw. das Gefäßvolumen bestimmt werden.

Der charakteristische Parameter für den Fluß ist die Steilheit des ansteigenden Kurvenschenkels. Fluß und Steigung verhalten sich proportional zueinander (Abb. 4; Abb. 5; Abb. 6).

Die Größe des Blutpools läßt sich aus der Höhe des Kurvenplateaus ermitteln. Da das Plateau nach den ersten Rezirkulationen erreicht wird und seine Höhe sich in den folgenden Minuten nicht wesentlich verändert, wird diese Größe zusätzlich zu der dynamischen Untersuchung auch durch die Stufe 2 der zSS, dem frühstatischen Szintigramm, erfaßt. Größe des Blutpools und Höhe des Plateaus ändern sich ebenfalls proportional zueinander (Abb. 5; Abb. 6; Abb. 7).

^{99m}Tc-Pertechnetat ist allerdings kein idealer Tracer

zur Bestimmung des Blutpools, da es bei Störung der Bluthirnschranke schon während der ersten Rezirkulationen in den perivaskulären Raum übertritt.

B.2.3. Theoretische Überlegungen zur Veränderung des Kurvenbildes bei bestimmten Erkrankungen:
Gefäßstenose, Gefäßverschluß, av Kurzschluß,
vaskularisierter Tumor, avaskulärer Tumor

Gefäßstenose

Im Falle einer Gefäßstenose wird der Fluß an dieser vermindert. Das Gefäßvolumen vor und nach der Stenose bleibt unverändert. Folglich ist eine Verminderung des Anstiegs mit einer mehr oder weniger auffallenden Vergrößerung von T-max und Absinken von N-max zu erwarten. Dieses würde dem Kurvenverlauf der Abb. 4 entsprechen.

Gefäßverschluß

Befindet sich der Verschluß im Bereich einer Endarterie, so fällt der dahinterliegende Gefäßabschnitt für die Zirkulation aus. Neben dem Fluß wird auch der Blutpool vermindert. Es werden ähnliche Kurven wie in Abb. 5 entstehen. Wird das Gebiet hinter dem Gefäßverschluß weiterhin über Kollateralen mit Blut versorgt, gleichen die Kurven eher denjenigen der Gefäßstenosen.

Arteriovenöser Kurzschluß

Hierbei wird der Fluß durch die Anastomose stark beschleunigt und das Gefäßvolumen ebenfalls vergrößert. Verändert sich der Fluß stärker als das Gefäßvolumen, werden die Kurven einen steileren Anstieg und eine Verlagerung der Transitzeiten zu kleineren Werten aufweisen.

Vaskularisierter Tumor

Das Charakteristische eines gut vaskularisierten Tumors ist die Ausbildung zahlreicher neuer Gefäße. Das Gefäßvolumen ist im Tumorbereich vergrößert und die Kurve zeigt eine Erhöhung ihres Plateaus (Abb. 7). Zusätzlich können arteriovenöse Kurzschlüsse dieser Gefäßneubildung eine Beschleunigung des Flusses im Sinne der Abb. 6 verursachen.

Avaskulärer Tumor

Da sich im Bereich eines avaskulären Tumors keine Gefäße befinden, wird der Parameter für den Blutpool, das Kurvenplateau, im Vergleich zum gesunden Hirngewebe erniedrigt sein. Der Fluß durch diese Hirnregion bleibt solange erhalten, bis der Tumor durch sein Wachstum Gefäße verlegt und dadurch eine Verminderung des gesamten Gefäßquerschnitts der Hirnregion bedingt.

Zwei Arten müssen unterschieden werden:

- 1) Im Bereich des Tumors wird sich eine Verminderung des Blutpools und damit eine Erniedrigung des Kurvenplateaus im Vergleich zum restlichen gesunden Hirngewebe finden.
- 2) Verlegt der Tumor als Folge seines Wachstums die ihn umgebenden Gefäße, so kommt es zu einer Flußverminderung im Tumorbereich und im nachgeschalteten zerebralen Gefäßabschnitt (Abb. 4; Abb. 5).

C. Untersuchtes Patientengut

=====

Im Kapitel C wird die Zusammensetzung des Patienten-
guts beschrieben und eine Einteilung in 5 Teilkollek-
tive vorgenommen.

C.1 Gesamtkollektiv

Es wurden die Daten von 101 Patienten in der Studie
ausgewertet, die von Oktober 1977 bis März 1979
aufgrund einer Symptomatik mit möglicher zerebraler
Ursache in die Radiologie zur nuklearmedizinischen
Untersuchung kamen. Eine eindeutige Diagnose bei der
Entlassung des Patienten und eine technisch einwand-
freie Untersuchung bildeten die Voraussetzung zur Ein-
beziehung in die Studie. Insofern wurde eine gewisse
Patientenauswahl getroffen. Die Einteilung der 101
Patienten in 5 Teilkollektive erfolgte aufgrund der
Ergebnisse der Referenzuntersuchungen bzw. der Ent-
lassungsdiagnose. Als Referenzuntersuchungen wurden
das EEG, die Computertomografie sowie die angiogra-
fische Darstellung des zerebralen Gefäßsystems, soweit
sie vorgenommen wurden, berücksichtigt.

- | | |
|--|--------------|
| 1) Insulte | 24 Patienten |
| 2) Passagere ischämische Störungen
(transient ischaemic attacks: TIAs)
und asymptomatische Carotis-
stenosen | 20 Patienten |
| 3) Tumoren | 5 Patienten |
| 4) Nicht cerebrovaskulär ischämi-
sche und nicht tumoröse Erkrän-
kungen, für die eine seitendif-
ferente RNA erwartet wird | 5 Patienten |
| 5) Normalkollektiv | 47 Patienten |

Das Normalkollektiv ist etwa größengleich mit dem
Kollektiv aller Kranken.

Gruppe	Anzahl der Patienten	EEG (nur EEG)	CT	Angio- grafie	CT und/ oder Angio- grafie	ohne Referenz- unter- suchung
1	24	20 (7)	11	10	14	3
2	20	14 (6)	7	6	11	3
3	5	5 (0)	5	5	5	0
4	5	4 (0)	5	3	5	0
5	47	34 (15)	21	6	20	12
Alle	101	77 (28)	49	30	55	18

Tabelle 1 : Anzahl und Art der Referenzuntersuchungen für die Teilkollektive bzw. für das Gesamtkollektiv (5: Normalkollektiv)

Tabelle 1 gibt für das Gesamtkollektiv bzw. für die einzelnen Teilkollektive Anzahl und Art der Referenzuntersuchungen an, deren Ergebnisse für die einzelnen Patienten vorlagen. Insgesamt konnten 18 Patienten ohne eine der genannten Referenzuntersuchungen in die Studie mit einbezogen werden. Ihre zerebrale Symptomatik war aus anderweitig abgeklärten internistischen Ursachen entstanden oder es handelte sich um Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen die Differentialdiagnose gegenüber Tumoren mit Hilfe der nuklearmedizinischen Untersuchung gestellt wurde. Aus Altersgründen und fehlender therapeutischer Konsequenz wurde dann auf eine weitere Abklärung verzichtet.

C.2 Teilkollektive

C.2.1 Gruppe 1: Insulte

Sie umfaßt 24 Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Untersuchung einen Insult erlitten hatten. Die Zuteilung der Patienten zu dieser Gruppe erfolgte, wenn bei entsprechender Symptomatik im

Carotisangiogramm eine Gefäßstenose oder ein Gefäßverschluß zu erkennen war und/oder im Computertomogramm ein Infarkt diagnostiziert wurde. Fehlten die Entscheidungshilfen CT oder Angiografie, so entschied eine länger als 24 Stunden andauernde Symptomatik die Abgrenzung gegenüber zerebrovaskulären Erkrankungen mit nur passageren Ausfallerscheinungen. Die Differentialdiagnose zu den Tumoren wurde bei Patienten ohne CT oder angiografische Untersuchung aufgrund vorhandener Risikofaktoren, Alter, dem klinischen Verlauf und negativen statischen Szintigrammen gestellt. Die Ergebnisse der für 10 Patienten vorliegenden Carotisangiografien sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Bei der Einteilung der Patienten in die von RÖSLER (9) angegebenen 3 Stadien, erhielten wir folgende Gruppierung:

- Stadium 1 : 0 bis 14 Tage nach dem Insult
8 Patienten
- Stadium 2 : 14 bis 28 Tage nach dem Insult
4 Patienten
- Stadium 3 : Zeitintervall zwischen Ereignis und
Untersuchung länger als 4 Wochen
12 Patienten

Das spätstatische Szintigramm war bei 3 Patienten im Stadium 1, 3 Patienten im Stadium 2 sowie 2 Patienten des Stadiums 3 positiv.

C.2.2 Gruppe 2: Passagere ischämische Störungen (TIAs) und asymptotische Carotisstenosen

Dieser Gruppe konnten 20 Patienten zugeteilt werden. Kriterien hierfür waren eine kürzer als 24 Stunden andauernde Halbseiten- oder Sprachstörung, die im CT kein morphologisches Korrelat hinterlassen hatte. Fälle, bei denen im CT hypodense Areale mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm nachzuweisen waren,

wurden auch bei kurz dauernder Symptomatik der Gruppe 1 zugeordnet. Bei Patienten mit nachgewiesener Ste-nose im Carotisangiogramm gab die Zeitspanne, in der die Symptomatik auftrat, den Ausschlag für die Zu-teilung zur Insultgruppe oder der Gruppe 2. Patienten ohne computertomografische oder angiografische Unter-suchung wurden dann in die Gruppe 2 eingeteilt, wenn Risikofaktoren, klinischer Verlauf und negatives sta-tisches Szintigramm eine zerebrovaskuläre Erkrankung wahrscheinlich machten. Aufgrund der niedrigen Energie der Technetiumquanten sind Gefäßprozesse im Vertebra-lis-Basilaris-Bereich in der schnellen Serie in ap-Projektion kaum zu sehen. Diese Überlegung führte da-zu, Patienten mit passageren ischämischen Attacken im Occipital- und Hirnstammgebiet, wie z.B. Schwindel-erscheinungen, nicht in Gruppe 2, sondern in das Nor-malkollektiv einzuordnen. Die Ergebnisse der vorhan-denen 6 Carotisangiografien sind aus Tabelle 8 zu ersehen.

C.2.3 Gruppe 3: Tumoren

Die Studie bezieht 5 Patienten mit Hirntumoren ein. Zusätzlich zu den Referenzuntersuchungen lag für al-le Patienten postoperativ der pathologisch-anatomi-sche Befund vor. Die Befunde der Computertomografie, der Carotisangiografie, der pathologisch-anatomischen Untersuchung sowie der Stufen 1 bis 3 der zSS sind in Tabelle 9 aufgeführt. Bei den 5 Patienten wurde drei-mal ein Glioblastoma multiforme, ein Konvexitätsme-ningeom sowie ein Dermoid gefunden.

C.2.4 Gruppe 4: Nicht zerebrovaskulär ischämische und nicht tumoröse Erkrankungen, für die eine seitendifferente RNA erwar- tet wird

Diese heterogene Gruppe umfaßt 5 Patienten, die alle

mit Hilfe der Computertomografie und/oder der Carotisangiografie zusätzlich zur zSS untersucht wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die Patienten wiesen in zwei Fällen eine hypertensive Massenblutung im Occipitalbereich, in einem Fall ein arteriovenöses Angiom mit einem Durchmesser von ca 1 cm und in einem Fall eine porencephale Cyste von ca 2 cm Durchmesser auf. In einem weiteren Fall hieß die Diagnose: Zustand nach operativer Entfernung eines subduralen Hämatoms 3 Wochen vor der nuklearmedizinischen Untersuchung.

C.2.5 Gruppe 5: Normalkollektiv

Die Daten der 47 Patienten des Normalkollektivs verwendeten wir, um innerhalb der Studie für die quantitativen Parametern einen Normalbereich zu definieren, und als Vergleichskollektiv bei der qualitativen Bewertung der Kurven und Bilder. Patienten wurden dann in dieses Kollektiv einbezogen, wenn ihre Erkrankung keine seitendifferente Tracerpassage durch das zerebrale Gefäßsystem erwarten ließ. Ein Großteil der Patienten litt unter kardialen oder Stoffwechselerkrankungen, welche die zerebrale Symptomatik verursacht hatten. Ein anderer Teil wies Symptome auf, die durch eine diffuse Arteriosklerose der Hirngefäße bedingt waren und wo kein lokalisierter stenosierender Prozeß nachgewiesen werden konnte. Der Fluß durch die Gefäße der beiden Hemisphären mußte hierbei als annähernd gleich angenommen werden. Wieder andere Patienten klagten über Beschwerden, die durch Gefäßprozesse im Vertebralis-Basilarisstromgebiet ausgelöst wurden. Wie schon bei Gruppe 2 begründet, gingen wir davon aus, daß Perfusionsstörungen im Occipitalbereich aufgrund der niedrigen Energie der Technetiumquanten kaum mit Aufnahmen in ap-Projektion erfaßt werden. Da sich keine flußvermindernde Läsion

Diagnose	Symptomatik	Anzahl der Patienten
Vertebro- basiläre Insuffizienz	Schwindel	7
	Schwindel und Kopfschmerzen	3
	Schwindel und HWS-Syndrom	3
	Schwindel und Fallneigung	3
	Schwindel und Ohrensausen	2
	Kopfschmerzen und homonyme Hemianopsie	1
	HWS-Syndrom und Labyrinth- ausfall	1
	Passagere Trochlearisparese	1
Kardio- vaskuläre Störungen	Hypotone Regulationsstörung	4
	Adam Stokes Anfälle	4
	Orthostatischer Kollaps	2
	Hypertone Encephalopathie	1
Stoffwechsel- störungen	Tetanien	2
Sonstige	Kopfschmerzen	3
	Encephalomyelitis disseminata	1
	Hydrocephalus internus ex vacuo	1
	Commotio cerebri	1
	Protrusio bulbi	1
	Parkinsonstremor	1
	Krampfanfälle ohne morphologisches Substrat	1
	Arzneimittelintoxikation	1
	Hirnorganisches Psychosyndrom psychovegetative Störungen depressive Verstimmung	3

Tabelle 2 : Diagnosen der Patienten des Normalkollektivs

im Bereich der A. carotis interna, A. cerebri media und A. cerebri anterior bemerkbar machte, hielten wir es für sinnvoll, diese Patienten dem Normalkollektiv zuzuordnen, wenn ihre RNA eindeutig normal war. Die einzelnen Diagnosen der Normalpatienten sind in Tabelle 2 aufgelistet.

D. Methodik

=====

Dieses Kapitel beschreibt den Untersuchungsgang der zSS und erklärt die Durchführung der verschiedenen Bearbeitungsverfahren. Im folgenden sind die Referenzuntersuchungen aufgeführt und es wird die Erstellung einer "wahren Diagnose" als Bezugsgröße für das Ergebnis der RNA diskutiert. Zum Schluß werden Überlegungen zur Vorgehensweise beim Vergleich der Wertigkeit der Methoden, einzeln und in Kombination angestellt.

D.1. Die zerebrale Serienschintigrafie (zSS)

D.1.1. Technische Geräte

Alle Perfusionsstudien wurden unter Verwendung eines "Medium Sensitivity" Kollimators (140 keV; 17 000 Bohrungen; 0,83" Dicke) an einer Kamera der Firma Siemens (Ohio Nuclear: ON 100; Kristallgröße: 34 cm Durchmesser; 12,5 mm Dicke; 37 hexagonal über die Fläche verteilte Photomultiplier) angefertigt. Speicherung und Bearbeitung der gewonnenen Daten geschah mit Hilfe des GAMMA 11 Datenverarbeitungssystems der Firma dec (Digital equipment corporation; pdp 11 / 40; 32 kW memory; 2 RK 05 disc drives).

D.1.2. Durchführung der Untersuchung

Lagerung und Einstellung des Patienten

Die RNA wurde bei allen Patienten in anterior-posterior Position angefertigt. Der Kopf des Patienten kam so zu liegen, daß eine gedachte, die Öffnung des äußeren Gehörgangs und den äußeren Lidwinkel verbindende Linie, die orbitomeatale Linie, senkrecht auf der Kollimator-

fläche stand. Der Kollimator wurde möglichst nahe auf Stirn- und Gesichtsschädel des Patienten aufgesetzt. Um eine weitestgehende Ruhigstellung des Kopfes des Patienten zu gewährleisten, wurde dieser mit Hilfe eines Vakuumkissens fixiert.

Bolustechnik

15 mCi ^{99m}Tc -Pertechetat pro 70 kg Körpergewicht in einem Volumen bis zu 2 ml NaCl Lösung wurden nach der von OLDENDORF (42,43) beschriebenen Technik in die gestaute Armvene injiziert. Eine Blutdruckmanschette mit Metallösenverschluß kam um den Oberarm des Patienten zu liegen und wurde auf einen Druck aufgepumpt, der über dem diastolischen, aber noch unterhalb des systolischen Blutdrucks des Patienten lag. Für eine Minute war nun der venöse Rückstrom bei noch vorhandenem arteriellem Zustrom unterbrochen. Anschließend wurde der Manschetten- druck über den systolischen Blutdruck erhöht und die Aktivität bei bestehender Stauung in die Armvene injiziert. Nach Beendigung der Injektion löste der Untersucher die Stauung abrupt. Das gestaute venöse Blut strömt nach der plötzlichen Freigabe mit hoher Geschwindigkeit in die entleerten venösen Gefäße proximal der Manschette. Das bedeutet, daß der Aktivitätsbolus schnell und kompakt die zentralen Kreislaufabschnitte passieren kann und mit einer günstigen Verteilungsfunktion den Eingang des zerebralen Gefäßsystems erreicht.

Aufnahmeprovorgang der zSS

Mit dem Lösen der Stauung startete eine Assistentin den Aufnahmeprovorgang durch die Kamera und das Datenverarbeitungssystem. Die Kamera summierte pro Bild die Ereignisse einer halben Sekunde und fertigte 100 Bilder über 50 Sekunden an. Die Daten wurden zunächst auf Magnetplatte gespeichert.

Die Aufnahme des frühstatischen Hirnszintigramms erfolgte mit 400 000 counts pro Bild sofort im Anschluß an die dynamische Studie, d.h. 2 bis 5 Minuten nach der Injektion in ap, pa, rechts- und linksseitlicher Projektion.

Etwa 60 Minuten nach der Injektion wurden die spätstatischen Aufnahmen ebenfalls in vier Ebenen und wiederum mit 400 000 counts pro Bild angefertigt.

D.2. Bearbeitung der RNA

D.2.1. Erzeugung von ROI-Zeitimpulsratenkurven Berechnung von quantitativen Kurvenparametern

Zunächst wurden jeweils 5 Einzelbilder, entsprechend 2,5 sec, der auf Magnetplatte gespeicherten Studie zu einem Summenbild zusammengefaßt und auf dem Fernsehmonitor betrachtet. Die kinematografische Betrachtung der Bildserie wurde so gestaltet, daß im Abstand von jeweils 3 Einzellbildern, entsprechend 1,5 sec, ein neues Summenbild erzeugt wurde, d.h. daß sich die Zeitabschnitte der einzelnen Summenbilder überlappten.

Die rechteckigen Regions of Interest (RR-ROI) erzeugten wir in einem Bild der spätarteriellen Phase, in dem die Strukturen der beiden Aa. cerebri mediae und der Aa. cerebri anteriores klar abzugrenzen waren. Durch die Bearbeitung dieses 2,5 Sekunden-Summenbildes mit einer 9 Punkte-Glättung im Ortsraum wurde das Rauschen im Bild verringert und die optische Beurteilung der Strukturen verbessert. Anschließend wurden 2 symmetrische RR-Regionen (Media-RR-Regions) über die Aktivitätsbänder der rechten und linken A. cerebri media gelegt. Hierbei strebten wir an, daß die Regions

keine Mittellinienaktivität des Circulus arteriosus Willisi und der Aa. cerebri anteriores sowie keine venöse Aktivität der Mittellinie einschlossen. 2 weitere kleinere symmetrische RR-Regions (Parenchym-RR-Regions) wurden über dem verbleibenden apikalen Parenchymanteil der Hemisphären, wiederum unter Ausschluß der Mittellinienaktivität, erzeugt (Abb. 8).

Die unregelmäßigen Regions of Interest (UR-ROI) wurden in einem ebenfalls 9-Punkte geglätteten 2,5 Sekunden-Bild der frühvenösen Phase markiert. Der Sinus sagittalis superior sollte seine maximale Aktivität enthalten, da es bei diesen Regions darauf ankam, die gesamte Hemisphärenaktivität unter Ausschluß der venösen Mittellinienaktivität zu erfassen (Abb. 8).

Anschließend ermittelte der Computer die Zeitimpulsratenkurve für jede einzelne Region, führte für jede Kurve zweimal eine ungewichtete 5-Punkte-Glättung durch und stellte die flächennormierten Kurven auf dem Bildschirm dar. Zur Beurteilung und Dokumentation wurden die Kurven jeweils symmetrischer Regions gemeinsam in einem Koordinatensystem abgebildet.

Ein weiteres, teilweise im Institut entwickeltes Basic-Auswerteprogramm bestimmte folgende Kurvenparameter:

- 1) N-max: Höhe des Impulsratenmaximums

Es entspricht dem Wert des Maximums der zweimal geglätteten Kurve (Abb. 3).

- 2) T-max: Zeitpunkt des Auftretens des Impulsratenmaximums

Es entspricht dem Zeitintervall vom Beginn des Aufnahmeprozesses bis zum Maximum (Abb. 3).

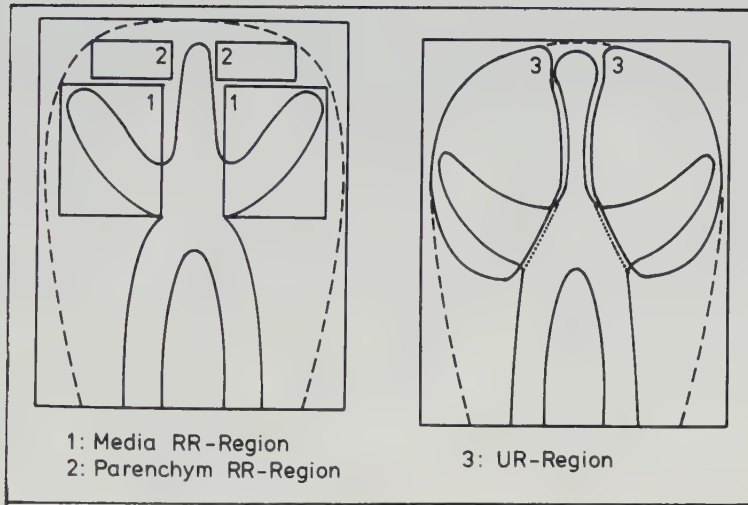


Abb. 8.1 Lage der rechteckigen Regions bei der RNA-Auswertung mit ROI-Zeitimpulsratenkurven in einem späterarteriellen Bild

Abb. 8.2 Lage der UR-Regions bei der RNA-Auswertung mit ROI-Zeitimpulsratenkurven in einem frühvenösen Bild

3) Steilheit des zum Maximum ansteigenden Kurventeils

Ausgehend vom Punkt x_{50} , dessen Impulsratenwert im aufsteigenden Kurvenschenkel 50 % des Maximums beträgt, werden durch die Punkte $x' = (x_{50} - 2)$ und $x'' = (x_{50} + 2)$ eine Gerade gelegt und deren Steigung bestimmt (Abb. 9).

4) Höhe des Plateaus, das die Kurve nach ihrem Abfall am Ende der Meßzeit erreicht

Es wurde anhand des Mittelwertes der letzten 5 Kurvenpunkte der zweimal geglätteten Kurve ermittelt (Abb. 3).

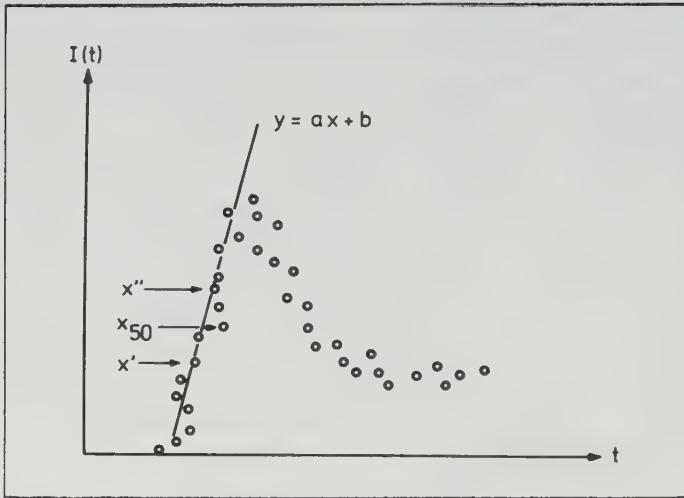


Abb. 9 Die Steigung a der Geraden $y = ax + b$ wurde als quantitativer Parameter bestimmt
 x_{50} : Kurvenpunkt, dessen Impulsratenwert 50 % des Maximums beträgt
 $x' = (x_{50} - 2)$
 $x'' = (x_{50} + 2)$

Ein Vergleich von Kurven aus symmetrischen Regions erfolgte, indem für die Parameter 1, 3 und 4 der Quotient:

$$\frac{\text{Wert des linksseitigen Kurvenparameters}}{\text{Wert des rechtsseitigen Kurvenparameters}}$$

gebildet und auf dem Printer ausgedruckt wurde. Der Vergleich der Zeitpunkte der Maxima kam durch Bildung der Differenz:

$$\frac{\text{Wert des linksseitigen Kurvenparameters minus}}{\text{Wert des rechtsseitigen Kurvenparameters}} \text{ zustande.}$$

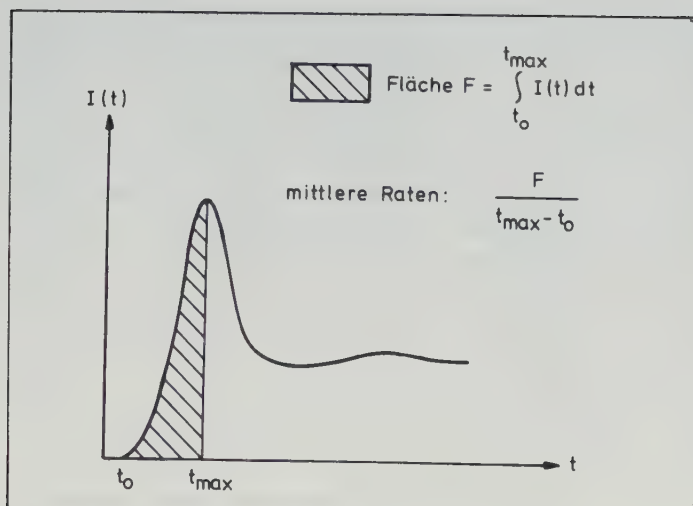


Abb. 10 Berechnung des Parameters mittlere Raten
- nach RATH (24)

Für die Kurven der UR-Regions wurden zwei weitere von RATH (24) angegebene Parameter errechnet:

5) mittlere Raten

Kurvenintegral ab Beginn des Aktivitätseinstroms in die Hemisphärenregion, t_0 , bis zum Aktivitätsmaximum, t_{max} , dividiert durch die Anstiegsdauer, $t_{max} - t_0$ (Abb. 10).

Zum Kurvenvergleich bildete der Rechner auch für die mittleren Raten den Quotienten aus dem linksseitigen und rechtsseitigen Kurvenwert.

6) "Relative Perfusionsleistung"

Bildung des Quotienten aus dem Integral t_0 bis t_{max} der Kurve, die als erste ihr Maximum

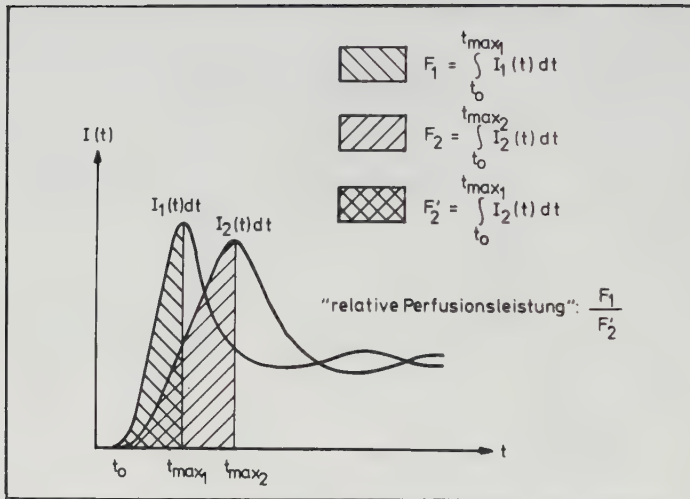


Abb. 11 Berechnung des Parameters "relative Perfusionsleistung" - nach RATH (24). Das Integral von t_0 bis $t_{\max_1}$ der schnelleren Kurve wird für beide Kurven berechnet und der Quotient: Integral der schnelleren Kurve dividiert durch das Integral der langsameren Kurve gebildet

erreicht und dem Integral, welches die "langsamere" Kurve bis zum $t_{\max}$ der "schnelleren" Zeitimpulsratenkurve überstreicht (Abb. 12).

Der quantitative Vergleich der einzelnen Parameter soll das Erkennen von seitendifferentem Aktivitätsverhalten erleichtern.

D.2.2. Erzeugung von Phasensummenbildern

An der Zeitimpulsratenkurve der UR-Region, die als erste ihr Maximum erreicht hat, wurden die Zeitinter-

valle der arteriellen, capillären und venösen Phase bestimmt. Die arterielle Phase entsprach dem Zeitabschnitt, in dem die Kurve annähernd geradlinig ansteigt, die capilläre Phase dem anschließenden, das Kurvenmaximum einschließenden Abschnitt und die venöse Phase dem annähernd geradlinig absteigenden Kurvenanteil. Ein Summenbild der in der jeweiligen Phase enthaltenen Einzelbilder wurde für die arterielle, capilläre und venöse Phase erzeugt und mit einer Polaroidfilmaufnahme dokumentiert (Abb. H.1.; Abb. H.2.; Abb. H.3.)

D.2.3. Erzeugung von Funktionsbildern für N-max, T-max und den Kurvenanstieg

Funktionsbilder für N-max und T-max

Function images sollen eine bessere räumliche Zuordnung der dynamische Vorgänge ermöglichen. N-max gibt die Impulsratenhöhe im Kurvenmaximum wieder, T-max das Zeitintervall zwischen dem Start des Aufnahmevorgangs mit der Gammakamera und dem Kurvenmaximum (Abb. H.8.; Abb. H.9.). Für jeden Kanal der 64 x 64 Kanäle enthaltenden Bildmatrix wurde eine Zeitimpulsratenkurve erzeugt. Diese Kurve wurde zunächst mit einer 5 Punkte-Glättung über der Zeitkoordinate bearbeitet. Der neue Wert $x'(t)$ des Kurvenpunktes entstand aus der Summe der fünf benachbarten Punkte:

$$x'(t) = x(t-2) + x(t-1) + x(t) + x(t+1) + x(t+2)$$

Für jede dieser 64 x 64 geglätteten Kurven wurde der Wert des Impulsratenmaximums und der Zeitpunkt seines Auftretens bestimmt und diese Parameter in zwei Bildern dargestellt. Die vom Rechner erzeugten N-max und T-max Funktionsbilder wurden auf dem Bildschirm noch einmal mit einer 9 Punkte-Glättung im Ortsraum (x - y Ebene) bearbeitet.

T-max und N-max Bilder wurden für alle Patienten mit einer 64 x 64 Kanäle enthaltenden Matrix erzeugt. Die Überlegung, daß in einer Matrix mit weniger Kanälen die Impulsratenzahlen pro Kanal höher und damit statistisch zuverlässiger sind, führte dazu, daß wir für einige Patienten N-max und T-max Bilder mit einer 32 x 32 Kanäle enthaltenden Matrix errechneten. In dieser neuen Matrix waren jeweils die Impulswerte von 4 benachbarten Kanälen der ersten Matrix zusammengefaßt. Die Beurteilung der Bilder mit der veränderten Matrix sollte zeigen, ob durch eine Verminderung der statistischen Ausreißer der Informationsgehalt des Bildes verbessert wird.

Der Rechenvorgang zur Erzeugung der N-max und T-max Funktionsbilder benötigte einen Zeitraum von 7 min.

Steigungsfunktionsbilder

Durch die Punkte eines vom Auswertenden vorgegebenen Zeitintervalls wurde an der nicht geglätteten Kurve eine Ausgleichsgerade nach GAUSS, d.h. nach der Methode der kleinsten Fehlerquadratsummen gelegt. Der Wert der Steigung dieser Geraden wurde im Steigungsfunktionsbild für jedes Matricelement dargestellt (Abb. H.10.). Dabei konnte der Auswertende diese Gerade mit Hilfe von 6, 8, 10 oder 12 Kurvenpunkten, je nach Kurvenverlauf bestimmen.

D.2.4. Überlegungen zur Zählstatistik bei den einzelnen Auswertemethoden

An einer normalen Studie wurde die Höhe der Impulsratenwerte untersucht, die den Aussagen der einzelnen Bearbeitungsverfahren zugrundeliegen.

Arterielle, capilläre bzw. venöse Phasenbilder enthalten ca. 30 000 bis 50 000 counts pro Bild. Es zeigte sich, daß diese Impulszahlen für eine sichere Beurteilung ausreichen.

Die maximalen Impulszahlen der Kurven pro RR-Region (N-max: Media-RR-Region ca. 1300 counts; Parenchym-RR-Region ca. 550 counts) und pro UR-Region (N-max ca. 1800 counts) sind so hoch, daß statistische Einflüsse auch hier vernachlässigt werden können.

Die Impulszahlen, die für die Erzeugung der Funktionsbilder erreicht wurden, liegen mit 20 counts pro Matrixkanal im Grenzbereich einer sinnvollen Aussagefähigkeit. Nach zweimaligem Glätten, eine Operation, die auch bei der Erzeugung der Funktionsbilder vorgenommen wird, entstanden aber Kurven, deren Anstieg und Maximum klar abzugrenzen waren (Abb. H.6.; Abb. H.7.), sodaß eine vernünftige Aussage durch die Funktionsbilder erhofft werden konnte. Da die Betrachtung der Bilder ebenfalls zeigte, daß die Bildstruktur nicht durch statistisches Rauschen sondern von der erwarteten regionalen Verteilung der Kurvenparameter bestimmt wurde, halten wir ihre Verwendung zu RNA-Auswertung für vertretbar.

D.3. Referenzmethoden

Die Ergebnisse der folgenden Untersuchungen, soweit sie vorhanden waren, wurden zu einer Diagnose zusammengefaßt. Diese diente als Bezugsdiagnose gegenüber dem Resultat der RNA. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß es keine in der Routinediagnostik gebrauchte Methode gibt, die wie die zSS hämodynamische Vorgänge untersucht. Die Erkrankungen, die mit Hilfe der genannten Untersuchungen diagnostiziert wurden,

lassen aber Rückschlüsse auf zugrundeliegende hämodynamische Vorgänge zu. Von daher schien es uns gerechtfertigt, diese Diagnosen als Vergleichsgrundlage für unsere Untersuchungen zu verwenden.

D.3.1. Symptomatik und neurologischer Befund

Nicht alle Erkrankungen wurden neben der nuklearmedizinischen Untersuchung auch mittels CT, Carotisangiografie oder pathologisch-anatomisch abgeklärt. Ließ in diesen Fällen Symptomatik, neurologischer Befund und der klinische Verlauf eine eindeutige Diagnose zu, so sahen wir diese als maßgebend an. Bei einigen zerebrovaskulären Erkrankungen wurde mit Rücksicht auf das Alter der Patienten und die mangelnde therapeutische Konsequenz auf eine weitergehende Abklärung verzichtet. Ebenso nahmen wir keine weiteren Untersuchungen vor, wenn die zerebrale Symptomatik internistisch durch extrakranielle Erkrankungen erklärt werden konnte, z.B. bei Adam Stokes Anfällen aufgrund eines hypersensitiven Carotissinus oder bei Kollapszuständen orthostatischer Genese bei jüngeren Patienten.

D.3.2. EEG

Bei den meisten Patienten wurde ein EEG angefertigt. Das EEG ist die Ableitung und Registrierung der Potentialschwankungen, die bei der bioelektrischen Tätigkeit des Gehirns entstehen. Durch die Membranpotentialänderungen im Falle einer Erregung kommt es zur Ausbildung einer Potentialdifferenz zwischen erregten und unerregten Hirnabschnitten. Die Summe dieser Potentialdifferenz und ihre zeitlichen Schwankungen lassen sich mit Elektroden an der Kopfoberfläche erfassen und in Form einer Kurve grafisch darstellen.

Infolge der Anordnung der Elektroden können die erhaltenen Kurven bestimmten Hirnregionen räumlich zugeordnet werden. Fokale Abweichungen vom normalen alpha-Wellen EEG, wie langsame delta- oder teta-Wellen und / oder lokale Depression des Grundrhythmus findet man häufig bei Herdläsionen im den Elektroden zugehörigen oder benachbarten Areal. Veränderungen können, müssen aber nicht durch Tumoren, Metastasen, durch nekrotische Schädigung der Hirnsubstanz und vorübergehend bei kontusionellen oder reversiblen ischämischen Störungen des Hirngewebes nachgewiesen werden. Ebenso besteht die Möglichkeit, daß entfernt lokalisierte raumfordernde Prozesse entweder infolge einer Massenverschiebung oder einer Gefäßstrangulation vom Sitz der Läsion entfernte lokale EEG-Störungen hervorrufen - JANZEN (44); LÜTSCHG (45). Ein Vergleich der nuklearmedizinischen Diagnose mit den EEG Befunden ist daher nur begrenzt möglich. Stimmt die räumliche Zuordnung von EEG und nuklearmedizinischem Befund überein, so wird die Wahrscheinlichkeit größer, daß die szintigrafisch gefundene Läsion dort auch existiert. Kommen beide Untersuchungen jedoch nicht zu vergleichbaren Ergebnissen, so kann nicht von einem Versagen der nuklearmedizinischen Methode gesprochen werden. Nicht jede Läsion, die Störungen der elektrischen Potentialschwankungen verursacht, ist szintigrafisch nachzuweisen. Eine nuklearmedizinisch gefundene Störung geht nicht unbedingt mit EEG-Veränderungen einher. Patienten, für die nur das Ergebnis des neurologischen Befundes und der hirnelektrischen Untersuchung vorlag, wurden dann in die Studie mit einbezogen, wenn daraus eine eindeutige Diagnose abzuleiten war. Diese diente als Vergleichsgrundlage zum nuklearmedizinischen Befund.

D.3.3. Computertomografie

Etwa die Hälfte der Patienten wurden einer computertomografischen Untersuchung unterzogen. Die kranialen transversalen als auch in manchen Fällen coronalen Schichten wurden mit Hilfe eines schnellen Ganz-Körper-CT Delta Scan FS der Firma Ohio-Nuclear angefertigt. Nach der Durchführung einer Nativuntersuchung bei allen Patienten wurde bei entsprechender Indikation eine 2. Serie nach intravenöser Gabe eines nierengängigen Kontrastmittels wiederholt. Die Auswertung der einzelnen Schnitte erfolgte mit Hilfe verschiedener vorhandener Rechnerprogramme, die Dokumentation auf 100 mm Blattfilm.

Mit Hilfe der Computertomografie ist es am Gehirn unter anderem möglich, eine Blutung eindeutig von einem Infarkt zu unterscheiden und Hirntumoren der verschiedensten Art mit eventuell umgebendem Ödem zu differenzieren. Die Grundlage dazu ist die mittels Computer errechnete unterschiedliche Röntgenstrahlenabsorption verschiedener Gewebe. Morphologisch faßbare Folgen von Gefäßprozessen am Gehirn sind computertomografisch zwar sehr gut faßbar und differenzierbar. Aussagen über hämodynamische Vorgänge lassen sich heute jedoch mit Hilfe der Computertomografie noch nicht machen. Eine Übereinstimmung mit dem Ergebnis der zSS wurde dann angenommen, wenn die in der RNA festgestellten hämodynamischen Veränderungen zum computertomografischen Befund paßten.

D.3.4. Carotis- und Vertebralisangiografie

Als weitere diagnostische Maßnahme kam bei einigen Patienten die Untersuchung des zerebralen Gefäßsystems

oder Teilen desselben mit der Carotis- oder Vertebralis-angiografie zur Anwendung. Die Gefäßdarstellungen erfolgten je nach Indikationsstellung und Untersuchungssituation in unterschiedlicher Form:

- 1) durch direkte Nadelpunktion der A. carotis communis bzw. interna
- 2) durch Katheterangiografie von der A. femoralis in der Leistenbeuge her
- 3) durch retrograde Brachialisangiografie

Die Kontrastmittelfüllung macht das Gefäßlumen für den Untersucher sichtbar. Gefäßstenosen, Aneurysmen, arteriovenöse Verbindungen, pathologische Gefäßneubildungen, d.h. Abweichungen des Gefäßlumens, des Gefäßverlaufs und der Gefäßanordnung von der Norm lassen sich mit Hilfe der Angiografie feststellen. Durch die Beobachtung des zeitlichen Verhaltens des Kontrastmittels beim Passieren der zerebralen Gefäße können mit dieser Untersuchung Rückschlüsse auf die hämodynamischen Auswirkungen eines abnormen Gefäßverhaltens gezogen werden. Die angiografische Gefäßdarstellung macht als einzige Vergleichsuntersuchung Aussagen über das dynamische Verhalten der Hirnzirkulation. Quantitative Parameter, wie sie bei der RNA durch Betrachtung und Vergleich der Indikatorverdünnungskurven gewonnen werden, lassen sich aus den Daten der Carotisangiografie nicht ermitteln. Zudem steht die invasive Angiografie wegen ihres Risikos und Aufwands am Ende der möglichen diagnostischen Maßnahmen. Die in der Angiografie nachgewiesenen Veränderungen des Gefäßsystems liefern eine direkte Bezugsdiagnose für den Vergleich mit dem Ergebnis der RNA.

D.4. Bestimmung der Wertigkeit der Auswertemethoden

Die Daten eines Patienten bestanden nach der Bearbei-

tung der RNA aus insgesamt 20 Parametern, mit deren Hilfe die Entscheidung "gesund" / "krank" getroffen werden konnte. Dabei handelte es sich um 6 qualitativ zu beurteilende Parameter:

- 2 Kurvenpaare aus den 4 RR-Regions, die gemeinsam bewertet wurden
- 1 Kurvenpaar der beiden UR-Regions
- Phasenbilder (PhB)
- je ein Funktionsbild für N-max (N-max-FB), für T-max (T-max-FB) und für die Steigung (St-FB)

Die restlichen 14 Parameter dienten zum quantitativen Vergleich der Kurvenpaare:

für jeweils beide RR-Regions und für die UR-Regions

- Q-Maximum
- Δ T-max
- Q-Steigung
- Q-Plateau

nur für die UR-Regions

- Q-mittlere Raten
- "relative Perfusionsleistung"

Die visuelle Beurteilung der 6 Bildparameter wurde von 2 Auswertenden, R und S, unabhängig voneinander und ohne Information über die Bezugsdiagnose des Patienten vorgenommen. Dabei kam die Einteilung in die Kategorien "Befund" / "kein Befund" im Sinne einer Ja / Nein Entscheidung zustande. Aus den quantitativen Kurvenparametern der Normalpatienten wurden der Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung s berechnet und der Normalbereich mit $\bar{x} \pm 1s$ definiert. Werte innerhalb des Normalbereichs wurden als "kein Befund", solche außerhalb des $1s$ Bereichs als "Befund" eingestuft.

Ein Rechnerprogramm ermittelte nach Eingabe der Daten aller Patienten für jeden Parameter durch Vergleich

mit der Bezugsdiagnose folgende Größen:

- 1) Anzahl der richtig getroffenen Entscheidungen:
"Befund" = gefundene Kranke
= richtig Positive
- 2) Anzahl der richtig getroffenen Entscheidungen:
"kein Befund" = gefundene Gesunde
= richtig Negative
- 3) Anzahl der falsch getroffenen Entscheidungen:
"Befund" = nicht gefundene Gesunde
= falsch Positive
- 4) Anzahl der falsch getroffenen Entscheidungen:
"kein Befund" = nicht gefundene Kranke
= falsch Negative

Außerdem:

$$\text{Die Sensitivität} = \frac{\text{gefundene Kranke}}{\text{alle Kranken}}$$

$$\text{Die Spezifität} = \frac{\text{gefundene Gesunde}}{\text{alle Gesunden}}$$

$$\text{Die prozentuale Richtigkeit} = \frac{\text{gefundene Kranke} + \text{gefundene Gesunde}}{\text{Gesamtkollektiv}}$$

Die Sensitivität eines Parameters wurde sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die einzelnen Teilkollektive der Gruppen 1 bis 4 angegeben. Anschließend ermittelte der Rechner die Wertigkeit vorgegebener Parameterkombinationen. Hierbei wurden die Möglichkeiten der logischen UND-Verknüpfung und der logischen ODER-Verknüpfung aller Parameter einer vorgegebenen Auswahl geprüft. Im ersten Fall mußten alle vorgegebenen Parameter herausfallen, damit der Patient die Beurteilung "Befund" erhielt, im zweiten Fall hieß die Entscheidung schon dann "Befund", wenn mindestens ein Parameter nicht normal war. Um den Auswerteaufwand in einem vertretbaren Rahmen zu halten, wurde nicht jede denkbare Kombination untereinander verglichen, sondern

es wurde zunächst ermittelt, welcher Parameter bzw. welche Kombination von Parametern die besten Ergebnisse bei der quantitativen Kurvenauswertung liefert. Für die beiden RR-Regions konnten jeweils maximal 3 Parameter, für die UR-Regions maximal 5 Parameter kombiniert werden. Die beste Parameterauswahl eines jeden Kurvenpaares wurde nun mit den Ergebnissen der optischen Kurvenauswertung kombiniert. Daraus ergaben sich eine oder mehrere Möglichkeiten, die zu guten Ergebnissen bei der Analyse der RNA durch ROI-Zeitimpulsratenkurven führten.

Der letzte Schritt auf der Suche nach einer verbesserten Methode zur RNA Auswertung bestand darin, die Ergebnisse der Bildbetrachtungen untereinander und mit der besten Parameterauswahl der Kurvenbeurteilung zu kombinieren.

Die Ergebnisse der besten Parameterauswahl wurden mit Hilfe von ROC-Kurven (Receiver-Operating-Characteristic-Curve) mit den Ergebnissen der Phasenbilderauswertung verglichen. Damit sollte geprüft werden, wie groß die Verbesserung gegenüber den ersten zur RNA publizierten Auswertemethoden ist - ROSENTHAL (8); RÖSLER (4) -. Die Sensitivität und die mit ihr einhergehende Spezifität einer Bildbetrachtungsmethode ist abhängig vom kritischen Niveau des Auswertenden. Er kann durch Veränderung seiner Empfindlichkeit die Sensitivität steigern oder senken, während sich die Spezifität umgekehrt verhält. Die ROC-Kurve stellt Sensitivität und Spezifität einer Methode bei unterschiedlichen kritischen Niveaus ein und desselben Auswertenden dar (Abb. 12). Mit Hilfe von ROC-Kurven kann der Vergleich zweier Bildbetrachtungsmethoden objektiviert, d.h. unabhängig von inter- und intraindividuellen Empfindlichkeitsschwankungen vorgenommen werden - TURNER (46); LUSTED (47)-.

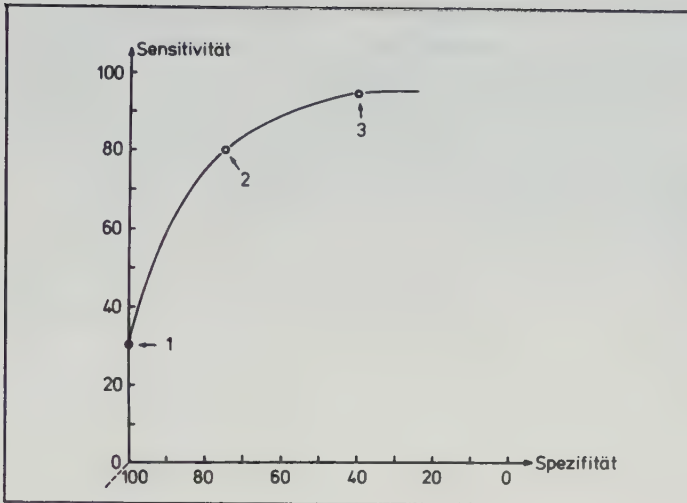


Abb. 12 Prinzip der ROC-Kurvendarstellung (Receiver-Operating-Characteristic-Curve) - nach TURNER (46)

- 1: kritisches Niveau mit geringer Empfindlichkeit
- 2: kritisches Niveau mit mittlerer Empfindlichkeit
- 3: kritisches Niveau mit hoher Empfindlichkeit

Zur Erzeugung der ROC-Kurven wurden die Phasenbilder und die besten Parameterkombinationen der Patienten noch einmal anhand eines 5-stufigen Bewertungssystems beurteilt. Der Auswertende mußte sich bei der Beurteilung der Parameter zwischen den Kategorien:

- sicher pathologisch
- wahrscheinlich pathologisch
- möglich pathologisch
- wahrscheinlich normal
- sicher normal

entscheiden. Die Spezifität der 4 verschiedenen

Empfindlichkeitsschwellen für pathologische Veränderungen wurde in Abhängigkeit von der Sensitivität in ein Koordinatensystem eingetragen und die 4 Punkte zu einer Kurve verbunden. Der Vergleich der beiden Kurven zeigt, welche Auswertemethode bei gleichem kritischem Niveau eine höhere Sensitivität bzw. Spezifität besitzt.

E. Ergebnisse

=====

Im Kapitel E sind nun die experimentell gewonnenen Daten beschrieben. Zunächst wird der "Normalbefund" der einzelnen Auswerteverfahren aufgeführt. Im folgenden wird über die Ergebnisse des Wertigkeitsvergleichs der Methoden, die mit Hilfe von ROC-Kurven überprüft wurden, berichtet. Es schließt sich die Darstellung der Ergebnisse der Teilkollektive an.

E.1. Normalbefund

E.1.1. ROI-Zeitimpulsratenkurven

Optische Beurteilung

Im Normalfall kommen die Zeitimpulsratenkurven aus symmetrischen Regions of Interest bei gleichzeitiger Darstellung in einem Bild zur Deckung. Der Kurvenanstieg erfolgt seitengleich. Das Maximum wird gleichzeitig erreicht, seine Höhe kann isoliert kleineren Schwankungen unterworfen sein. Die absteigenden Kurvenschenkel, die den Abstrom der Aktivität über die venösen Blutleiter darstellen, weisen eventuell kleinere Seitenunterschiede auf, da die zerebralen venösen Gefäße asymmetrisch ausgebildet sein können. Die nach dem Abstieg erreichten Plateaus, ein Maß für den Gesamtblutpool der Region, sind in Normalfall wieder seitengleich (Abb. H.4.; Abb. H.5.). Allgemein erscheinen die Kurven der UR-Regions und der Media-RR-Regions weniger verrauscht und stärker seitengleich als die Kurven der Parenchym-RR-Regions. Bei diesen mußten größere Seitendifferenzen noch als normal angesehen werden.

Quantitative Beurteilung

Da die zSS am Anfang einer Kette von diagnostischen Maßnahmen steht, muß von ihr eine hohe Sensitivität verlangt werden. Die Beurteilungskriterien sollten so gewählt werden, daß die Diagnose "gesund" mit hoher Wahrscheinlichkeit auch nur bei Gesunden gestellt wird, d.h. die Anzahl der als "gesund" bewerteten Kranken sollte möglichst klein bleiben. Die grafische Darstellung der Normalwerteverteilung der 14 Kurvenparameter zeigt, daß es sich annähernd um Gaußsche Verteilungen handelt (Abb. 13). Der Normalwertebereich wurde mit $\bar{x} \pm 1s$ definiert, um der Forderung nach hoher Sensitivität der Methode nachzukommen. $\bar{x} \pm 1s$ und der Variationskoeffizient (VK) der einzelnen Parameter betragen:

	$\bar{x} \pm 1s$	VK (%)
Media- RR-Kurven		
Q-Maximum	0,92 - 1,06	6,97
$\triangle$ T-max	- 0,52 - 0,87	379,00
Q-Steigung	0,85 - 1,08	11,89
Q-Plateau	0,96 - 1,12	7,73
Parenchym- RR-Kurven		
Q-Maximum	0,88 - 1,12	12,00
$\triangle$ T-max	- 0,92 - 1,09	1183,00
Q-Steigung	0,79 - 1,12	19,21
Q-Plateau	0,83 - 1,09	13,22
UR-Kurven		
Q-Maximum	0,91 - 1,00	5,14
$\triangle$ T-max	- 0,59 - 0,86	526,00
Q-Steigung	0,86 - 1,05	10,18
Q-Plateau	0,92 - 1,03	5,80
Q-mittl.Raten	0,88 - 1,06	8,89
"rel.Perf.lst"	0,91 - 1,08	8,45

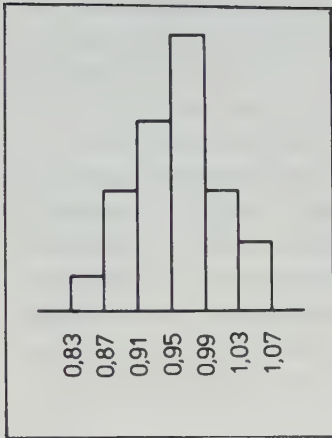


Abb. 13

Die Verteilung der Q-Maxima der UR-Kurven bei den Patienten des Normalkollektivs entspricht annähernd einer Gaußschen Normalverteilung

Die Zeitdifferenzen der Maxima besitzen bei jedem der 3 Kurvenpaare einen wesentlich größeren Variationskoeffizienten als die restlichen Parameter. Aufgrund dieser großen Schwankungsbreite wurde T-max bei der weiteren quantitativen Kurvenauswertung nicht mehr berücksichtigt.

Die Verdopplung der Variationskoeffizienten bei den kleinen Parenchym-RR-Regions bestätigt die Erfahrung aus der optischen Kurvenbetrachtung, daß bei den kleinen Regions mit wenigen Matrixkanälen schon im Normalfall stärkere Seitendifferenzen zu beobachten sind als bei den größeren Media-RR-Regions und UR-Regions, welche wesentlich mehr Matrixkanäle enthalten. Die erzeugte Kurve wird mit zunehmender Regiongröße weniger verrauscht. Der steigende Informationsgehalt führt dabei zu einer geringeren Beeinflussung der Kurvenform durch statistische Ausreißer.

E.1.2. Phasenbilder

Im Summenbild der arteriellen Phase (Abb. H.1.) stellen sich im Normalfall die beiden Carotisarterien als helle,

parallel zueinander zur Schädelbasis aufsteigende Aktivitätsbänder dar, die sich als Aa. communicantes anteriores im Bereich des Circulus arteriosus Willisi arkadenförmig einander nähern. Von hier entspringen die beiden bogenförmig die Hemisphären umfassenden, zunächst nach lateral, bei Erreichen der Peripherie nach oben ziehenden Aktivitätsbänder der Aa. cerebri mediae. Gleichzeitig kommen die Aa. cerebri anteriores und Aa. pericallosae als mittelständiges, die beiden Hemisphären trennendes Aktivitätsband zur Darstellung. Das Auflösungsvermögen der Gammakamera reicht nicht aus, um sie seitengetreunt differenzieren zu können.

Im Summenbild der capillären Phase lassen sich keine arteriellen Gefäßstrukturen mehr erkennen (Abb. H.2.). Die Aktivität ist diffus, aber symmetrisch in den Arteriole, Kapillaren und Venolen des Hirnparenchyms verteilt. Eine umschriebene Aktivitätsanreicherung im Bereich der Mittellinie zeigt den beginnenden venösen Abstrom über dem Sinus sagittalis superior. Die Konturen des Schädels sind nun klar zu erkennen, da sich auch die über die Aa. carotides externae eingeströmte Aktivität im Gesichts- und Kopfschwartengebiet verteilt hat.

Im venösen Phasensummenbild werden die abgrenzbaren Strukturen durch den Aktivitätsausstrom aus dem Gehirn über die großen venösen Blutleiter bestimmt (Abb. H.3.). Der Sinus sagittalis superior läßt sich als zentrales Aktivitätsband, das leicht bogenförmige Abweichungen von der Mittellinie aufweisen kann, abgrenzen. Die beiden im Bereich der Schädelbasis horizontal verlaufenden Sinus transversi stellen sich häufig asymmetrisch gefüllt dar. Über dem Halsbereich ist die Aktivität in den Jugularvenen in Form von zwei parallelen vertikal verlaufenden hellen Bändern zu erkennen.

E.1.3. Funktionsbilder

N-max Funktionsbild

Das N-max Funktionsbild gibt die regionale Verteilung der Maximahöhen der Zeitimpulsratenkurven für jeden Matrixkanal wieder. Es wird keine Aussage über den Zeitpunkt der Kurvenmaxima gemacht. Die normalen Funktionsbilder zeigen eine symmetrische Verteilung der Maxima, wobei die höchsten Werte in den großen arteriellen Gefäßen zu erwarten sind (Abb. H.8.). Die Kurvenmaxima der Carotiden lassen sich im Halsbereich als helle, parallel und vertikal ziehende Bänder abgrenzen, die sich in Höhe der Schädelbasis arkadenförmig nähern. Weniger hell, aber häufig noch von den N-max Werten des Hirnparenchyms abzugrenzen, erscheinen die Kurvenmaxima in den Aa. cerebri mediae und Aa. cerebri anteriores und pericallosae als laterale dreieckförmige bzw. zentrale in der Mittellinie ziehende Struktur. Die Maxima des Hirnparenchyms, des Gesichtsschädels und der Schädelkalotte besitzen die geringste Helligkeit.

T-max Funktionsbilder

Das T-max Funktionsbild zeigt für jeden Matrixkanal die Länge des Zeitintervalls, das die Kurve vom Start des Aufnahmeporgangs bis zum Erreichen ihres Maximums benötigt (Abb. H.9.). Kurze Zeitintervalle mit kleinen Werten werden weniger hell als lange Zeitintervalle mit großen Werten abgebildet. Die Verteilung der hellen und dunklen Bezirke auf dem Bild ist daher ungewohnt. In den Carotiden und ihren Ästen werden die Zeitimpulsratenmaxima zum frühesten Zeitpunkt erreicht. Diese Strukturen sind daher auf dem T-max Bild dunkel abgebildet. Helle Bezirke, d.h. Gebiete mit späten

Kurvenmaxima finden sich im Versorgungsbereich der A. carotis externa, im Gebiet des Gesichtsschädels und der Schädelkalotte. Hals- und Gesichtsschädel erscheinen auf den T-max Bildern hell und werden von zwei dunklen, parallel zueinander und vertikal verlaufenden Bändern durchzogen. Die kleinen T-max Werte im Bereich der Hemisphären werden dunkel abgebildet, wobei sich die T-max Werte der großen arteriellen Gefäße nicht von denjenigen des restlichen Hirnparenchyms unterscheiden lassen. Abhängig von der Kompaktheit des Bolus erkennt man auf einigen normalen Bildern im apikalen Bereich der Hemisphären ein beidseits symmetrisches Gebiet, in dem die T-max Werte größer sind als in den restlichen Hemisphären. Die dunklen Hemisphärenareale werden von einer hellen kranzförmigen Struktur umgeben, welche die längeren T-max Zeitintervalle im Bereich der Kopfschwarte darstellen.

Steigungsfunktionsbilder

Die höchsten Werte für den Aktivitätseinstrom finden sich im Bereich der großen arteriellen Gefäße. Im normalen Steigungsfunktionsbild läßt sich im Halsbereich zunächst die typische Carotisstruktur als helles Band abgrenzen (Abb. H.10.). Ebenfalls erkennt man die Aa. cerebri mediae beidseits und die Aa. cerebri anteriores und pericallosae zentral als helle Strukturen mit großen Steigungswerten im Gebiet der Hemisphären. Der Aktivitätseinstrom in das Hirnparenchym, den Gesichtsschädel und die Schädelkalotte erfolgt langsamer, jedoch symmetrisch. In diesen Bereichen lassen sich im Steigungsfunktionsbild keine weiteren charakteristischen Strukturen abgrenzen.

E.2. Vergleich der Funktionsbilder mit "32 x 32" und "64 x 64" Matrix

Der Vergleich sollte zeigen, ob der größeren statistischen Sicherheit des Einzelpunktes (32 x 32 Matrix) gegenüber dem geringeren räumlichen Auflösungsvermögen der Vorzug gegeben werden sollte. Es zeigte sich, daß der Informationsgehalt der Bilder mit "32 x 32" Matrix trotz der größeren statistischen Genauigkeit sich nicht vergrößert. Die Strukturen erscheinen weniger differenziert, gröber und abgeflacht. Statistische Ausreißer in den 64 x 64 Kanäle umfassenden Bildern, die sich als einzelner heller Punkt in einer weniger hellen Umgebung darstellen, können visuell erkannt und bei der Beurteilung berücksichtigt werden. Die Entscheidung fiel zugunsten der weiteren Funktionsbildererzeugung mit einem 64 x 64 Matrixkanäle umfassenden Bild.

E.3. Wertigkeitsvergleich

E.3.1. Einzelne Parameter

optische Parameter

Die Wertigkeit der insgesamt 6 visuellen Auswertemethoden ist in Tabelle 3 aufgeführt. Sie wurde nach der Beurteilung der Patientendaten von zwei unabhängig voneinander arbeitenden Auswertenden R und S ermittelt.

Die beste Gesamtsensitivität von 66,6 und höchste prozentuale Richtigkeit von 72,7 erreicht die Betrachtung der UR-Kurven. Ihre Spezifität (76,6) liegt in einem mittleren Wertigkeitsbereich. Bei der Erkennung der Kranken der Teilkollektive 1 bis 3 steht die UR-Kurvenbetrachtung wiederum an erster Stelle.

	proz Richtigkeit (101)		Spezifität (47)		Sens Gesamt (54)	
	R	S	R	S	R	S
PhB	63,3	60,4	76,6	61,7	51,8	59,3
N-max-FB	63,3	60,4	87,2	76,6	42,6	46,6
T-max-FB	62,4	56,4	83	65,9	44,5	48,1
St-FB	66,3	67,3	83	80,8	51,8	55,5
RR-opt	58,4	61,4	83	59,8	37,1	63
UR-opt	72,7	74,2	76,6	83	66,6	66,6

	Sens Gruppe1 (24)		Sens Gruppe2 (20)		Sens Gruppe3 (5)		Sens Gruppe4 (5)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
PhB	66,7	75	25	40	80	40	60	80
N-max-FB	62,5	54,2	10	35	60	20	60	80
T-max-FB	66,7	58,3	20	35	20	40	60	60
St-FB	58,3	75	40	25	60	60	60	80
RR-opt	62,9	79,2	10	45	20	40	40	80
UR-opt	83,3	83,3	50	45	80	100	40	40

Tabelle 3 : Wertigkeit der 6 visuellen Auswertemethoden

PhB : Phasenbilder
 N-max-FB : N-max Funktionsbilder
 T-max-FB : T-max Funktionsbilder
 St-FB : Steigungsfunktionsbilder
 RR-opt : RR-Kurvenbetrachtung
 UR-opt : UR-Kurvenbetrachtung
 Sens : Sensitivität
 () : Patientenanzahl, auf die sich
 die Prozentangaben beziehen

Die Betrachtung der Steigungsfunktionsbilder ergab die zweitbeste Position beim Vergleich der prozentualen Richtigkeit der Methoden (66,3). Sie besitzt eine hohe Spezifität (83), während die Empfindlichkeit bei der Erkennung von Kranken in einem mittleren Bereich liegt (51,8). Dies gilt auch für die Bewertung der einzelnen Teilkollektive.

Es folgen bei der prozentualen Richtigkeit die Phasenbilder gemeinsam mit den N-max Funktionsbildern (63,3), die T-max Funktionsbilder (62,4) und zum Schluß der RR-Kurvenvergleich (58,4). Dabei besitzen die Phasenbilder die gleiche Gesamtsensitivität wie die Steigungsfunktionsbilder, sie sind jedoch weniger spezifisch (Spez. 76,6). Die anderen Auswertemethoden weisen eine hohe Spezifität (N-max-FB: 87,2; T-max-FB und RR-opt: 83) bei niedriger Gesamtsensitivität auf (N-max-FB: 42,6; T-max-FB: 44,5; RR-opt: 37,1).

Der zweite Auswertende kam beim visuellen UR-Kurvenvergleich und den Steigungsfunktionsbildern zu weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen. Für die Phasenbilder, N-max Funktionsbilder und T-max Funktionsbilder lag er in der prozentualen Richtigkeit etwas niedriger, wobei er bei allen 3 Auswertemethoden sensibler bei der Erkennung der Kranken war, aber jedesmal eine geringere Spezifität aufwies. Bei der Beurteilung der RR-Kurven erreichte der zweite Auswertende insgesamt ein etwas besseres Ergebnis, wobei er auch hier wieder sensibler aber weniger spezifisch urteilte.

quantitative Parameter

Ihre Wertigkeit ist aus Tabelle 4 zu ersehen. Man erkennt, daß zwei Parameter eine wesentlich bessere prozentuale Richtigkeit aufweisen als alle anderen: Q-Maximum der UR-Kurven und die "relative Perfusions-

	proz Richt (101)	Spez (47)	Sens Gesamt (54)	Sens Gr.1 (24)	Sens Gr.2 (20)	Sens Gr.3 (5)	Sens Gr.4 (5)
Media- RR-Kurven							
Q-Maximum	55,4	65,9	46,3	62,5	25	60	40
Q-Steigung	62,4	70,2	55,5	66,6	40	40	80
Q-Plateau	52,5	63,8	42,6	54,2	25	60	40
Parenchym- RR-Kurven							
Q-Maximum	61,4	76,6	48,1	62,5	25	100	20
Q-Steigung	58,4	68,1	50	58,3	35	80	40
Q-Plateau	43,5	65,9	24	33,3	10	20	40
UR-Kurven							
Q-Maximum	67,4	70,2	64,8	79,2	55	60	40
Q-Steigung	60,4	68,5	52,7	75	30	60	20
Q-Plateau	58,4	70,2	48,2	54,2	35	80	40
Q-mittlere Raten	64,3	72,3	57,4	58,3	50	80	60
rel.Perf.	68,3	76,6	60	75	50	40	60

Tabelle 4 : Wertigkeit der quantitativen Kurvenparameter

rel.Perf. : "relative Perfusionsleistung"
() : Patientenanzahl, auf die
sich die Prozentangaben
beziehen

leistung" der UR-Kurven (68,3). Dabei weist der erste Parameter die höchste Gesamtsensitivität (64,8) auf, der zweite die zweithöchste Sensitivität (60) und beste Spezifität (76,6).

Die niedrigsten Werte beim Vergleich der prozentualen Richtigkeit läßt bei allen 3 Kurvenpaaren der Vergleich der Plateaus erkennen, die sowohl wenig sensibel als auch wenig spezifisch sind. Die RR-Kurvenpara-

meter zeigen insgesamt mäßig bis schlechte Werte für die Sensitivität, prozentuale Richtigkeit und Spezifität. Ebenfalls erscheinen die weiteren 3 UR-Kurvenparameter als Einzelparameter bei der RNA-Auswertung nicht interessant, deren Wertigkeit in der folgenden Reihenfolge abnimmt: mittlere Raten (Sens: 57,4; proz. Richt.: 64,3; Spez: 72,3), Q-Steigung (Sens: 52,7; proz. Richt.: 60,4; Spez: 68,5), Q-Plateau (Sens: 48,2; proz. Richt.: 58,4; Spez: 70,2).

E.3.2. Parameterkombinationen

E.3.2.1. "und" Verknüpfung

Die "und" Verknüpfung führt zu einer Verbesserung der Spezifität bei gleichzeitigem Absinken der Sensitivität. Diese Tendenz wird mit steigender Anzahl der kombinierten Parameter verstärkt, wobei zusätzlich die prozentuale Richtigkeit hier insgesamt abnimmt. So wird bei der Kombination von 2 Parametern in 2 Fällen eine Spezifität von 97,9 bei einer Sensitivität von 29,6 und einer prozentualen Richtigkeit von 61,3 erreicht (N-max-FB, T-max-FB; N-max-FB, St-FB). Die Kombination von 3 Parametern führt in einem Fall (Q-Plateau, mittlere Raten, "relative Perfusionsleistung" der UR-Kurven) schon zur Erkennung aller Gesunden bei einer Sensitivität von 27,3 und einer prozentualen Richtigkeit von ebenfalls 61,3. Werden alle vorhandenen Parameter kombiniert, so sinkt die Sensitivität auf Null, die prozentuale Richtigkeit auf 46,5, während die Spezifität 100 beträgt.

Die höchste Sensitivität von 52,7 und höchste prozentuale Richtigkeit von 69,3 weist die Kombination UR-Kurvenbetrachtung / "relative Perfusionsleistung" bei einer Spezifität von 87,2 auf.

Die "und" Verknüpfung von Parametern entspricht nicht den Anforderungen, die von uns an eine "gute" Auswertemethode gestellt werden. Sie besitzen eine zu geringe Empfindlichkeit für die Erkennung von Kranken. Die Kombinationen erreichen außerdem nicht die prozentualen Richtigkeitswerte der "oder" Verknüpfungen (maximal 73,4).

E.3.2.2. "oder" Verknüpfung

Wie in Kapitel D.4. beschrieben, wird zunächst versucht, aus den 13 pro Patient vorliegenden Kurvenparametern eine optimale Teilmenge auszuwählen. Anschließend werden die so gefundenen Kurvenparameter mit den visuellen Bildbewertungsmethoden kombiniert.

RR-Kurvenparameter

Bei der Verknüpfung der quantitativen RR-Kurvenparameter kommt es zu keiner wesentlichen Steigerung der prozentualen Richtigkeit, wobei das beste Ergebnis jeweils von der Kombination Q-Maximum / Q-Steigung erreicht wird (proz.Richt.: Media-RR: 63,3; Parenchym-RR: 62,4). Die "oder" Verknüpfung führt insgesamt zu einer Verbesserung der Sensitivität und Verminderung der Spezifität.

Die Verknüpfung der visuellen RR-Kurvenauswertung mit einzelnen oder Kombinationen von quantitativen Parametern führte zu keiner Verbesserung der schon festgestellten niedrigen Wertigkeit der RR-Kurvenbeurteilung.

UR-Kurvenparameter

Das mit Abstand beste Ergebnis bei der Verknüpfung

der quantitativen UR-Kurvenparameter weist für alle 3 Wertigkeitskriterien die "oder" Kombination der beiden besten Einzelparameter auf: Q-Maximum / "relative Perfusionsleistung" (Sens: 83,3; proz.Richt.: 73,2; Spez: 61,7), wenn nur die Zweiparameterkombinationen verglichen werden. Alle anderen Zweiparameterkombinationen zeigen jeweils für alle 3 Wertigkeitskriterien ein um 6 bis 10 Prozentpunkte schlechteres Ergebnis. Lediglich die Verknüpfung von Q-Steigung / "relative Perfusionsleistung" ergibt eine gleich gute Spezifität.

Die Hinzunahme eines weiteren quantitativen Parameters zu der oben genannten "guten" Kombination führt zu einer Verbesserung der Sensitivität bei gleichzeitigem Absinken der Spezifität, so daß insgesamt die prozentuale Richtigkeit vermindert wird. Generell erreicht die Kombination von 3 quantitativen Parametern eine Steigerung der richtig gefundenen Kranken bei Abnahme der richtig erkannten Gesunden. Dies führt im Endeffekt zu keiner wesentlichen Veränderung der prozentualen Richtigkeit im Vergleich zu Zweiparameterkombinationen.

Diese Tendenz setzt sich mit steigender Parameterzahl fort. Mit 4 oder 5 Parametern können zwar noch mehr Kranke entdeckt werden (bis zu 94,5 Prozent), gleichzeitig werden die Methoden jedoch unspezifischer. Die Verknüpfung aller 5 quantitativen UR-Kurvenparameter zeigt bei einer Sensitivität von 94,5 eine prozentuale Richtigkeit von 63,4 und eine Spezifität von 27,3. Bei der Kombination von 4 und mehr Parametern kommt es wieder zu einem Absinken der prozentualen Richtigkeit.

Die Hinzunahme eines quantitativen Parameters zur visuellen UR-Kurvenbeurteilung erreicht keine Ver-

besserung der prozentualen Richtigkeit. Einige Kombinationen weisen jedoch die generell bei Mehrparameterkombinationen festzustellende Verlagerung der Wertigkeit zugunsten einer höheren Sensitivität auf. Dies zeigt sich noch stärker bei der Hinzunahme von 2 quantitativen Parametern. Die "oder" Verknüpfung der visuellen UR-Kurvenbewertung mit entweder einem oder beiden "guten" quantitativen UR-Kurvenparametern: Q-Maximum und "relative Perfusionsleistung" führt hierbei zu den besten Ergebnissen (Tabelle 5).

"oder" Verknüpfung der visuellen Bildbewertungsmethoden mit den besten Kurvenauswertungsmethoden

Hierbei findet sich wieder die Tendenz, daß mit steigen- der Parameterzahl die Sensitivität der Methode steigt, gleichzeitig aber die Spezifität in einem Maße sinkt, daß die prozentuale Richtigkeit ebenfalls erniedrigt wird oder gleich bleibt, auf keinen Fall aber eine Verbesserung erfährt. Es stellte sich heraus, daß die Kombination von bis zu 3 Parametern sinnvoll sein kann. Untereinander verknüpft führen die reinen Bildbe- trachtungsmethoden zu keiner Verbesserung der RNA- Auswertung.

Die Kombination der bisher gefundenen "guten" Kurven- auswertungen mit den Bildbetrachtungsmethoden ergibt bei der Kombination von Steigungsfunktionsbildern mit der optischen UR-Kurvenbetrachtung die höchste pro- zentuale Richtigkeit (73,2). Im Vergleich zu den wei- teren in Tabelle 5 aufgeführten "guten" Methoden liegt ihre Spezifität (63,8) und Sensitivität (81) in einem mittleren Bereich. Die Hinzunahme des quantitativen Parameters Q-Maximum führt zu einer Steigerung der Sensitivität (87) und geringem Abfall der prozentualen Richtigkeit (71,2). Die Kombination der Steigungsfunk- tionsbilder und der optischen UR-Kurvenbewertung mit

dem zweiten "guten" quantitativen Kurvenparameter "relative Perfusionsleistung" ergibt bei gleichbleibender Spezifität (55,3) eine geringere Sensitivität (83,5) und damit ein weiteres Absinken der prozentualen Richtigkeit (70,2). Die Verwendung beider "guten" quantitativen Parameter in Verbindung mit dem Steigungsfunktionsbild und der optischen Kurvenbeurteilung weist bei geringer Verbesserung der Sensitivität (89) einen Abfall der Spezifität (48,9) und damit wiederum eine Verschlechterung der prozentualen Richtigkeit (70,2) auf.

Die Verknüpfung der Kurvenauswertemethoden mit den anderen Bildbetrachtungsmethoden erreicht nicht die Wertigkeit der oben geschilderten Kombinationen. Als Beispiel seien die Phasenbilder erwähnt, die in Kombination mit der optischen Kurvenbewertung und Q-Maximum der UR-Kurven bei einer prozentualen Richtigkeit von 69 zwar hoch sensible (87) jedoch wenig spezifische (45) Ergebnisse brachten.

In Tabelle 5 sind noch einmal die "besten" Kurvenauswertemöglichkeiten sowie deren "beste" Kombinationen mit den Steigungsfunktionsbildern als visueller Beurteilungsmethode aufgeführt. Beide Auswertenden erreichten ähnliche Ergebnisse beim Vergleich der prozentualen Richtigkeit der Methoden, wobei der Auswertende S bei 3 Kombinationen weniger sensibel jedoch stärker spezifisch war.

Ein Nachteil der RNA-Auswertung mit ROI-Zeitimpulsratenkurven alleine besteht darin, daß abweichendes Aktivitätsverhalten einer Hemisphäre nur global zugeordnet werden kann. Erst Funktionsbilder oder Phasenbilder ermöglichen eine bessere räumliche Zuordnung von Störungen der Hämodynamik. Die Kombination Steigungsfunktionsbilder / UR-Kurvenbetrachtung stellte

	proz Richtigkeit (101)		Spezifität (47)		Sens Gesamt (54)		Sens Gruppe1 (24)		Sens Gruppe2 (20)		Sens Gruppe3 (5)		Sens Gruppe4 (5)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
UR-opt	71,2	71,2	61,7	61,7	79,5	79,5	91,7	91,7	65	65	100	100	60	60
UR-Q-Max														
UR-opt	71,2	74,1	65,9	72,3	76	76	87,5	87,5	65	65	80	100	60	60
UR-rel.Perf.														
UR-opt	71,2	72,2	55,3	57,5	85,2	85,2	91,7	91,7	75	75	100	100	80	80
UR-Q-Max														
St-FB	73,2	75,2	63,8	74,4	81	76	91,7	91,7	65	50	100	100	80	80
UR-opt														
St-FB	71,2	72,2	53,2	57,4	87	85,2	91,7	91,7	75	70	100	100	100	100
UR-Q-Max														
UR-rel.Perf.	73,2		61,7		83,3		91,7		75		80		80	

Tabelle 5 : Wertigkeit der "guten" Parameterkombinationen

UR-opt : UR-Kurvenbetrachtung
 UR-Q-Max : Q-Maximum der UR-Kurven
 UR-rel.Perf. : "relative Perfusionsleistung" der UR-Kurven
 St-FB : Steigungsfunktionsbilder
 Sens : Sensitivität
 () : Anzahl der Patienten, auf welche sich die Prozentangaben beziehen

sich in unserer Untersuchung als die Methode heraus, welche die höchste Trefferquote bei Gesunden und Kranken zu verbuchen hat. Sie ist viel spezifischer als die zusätzliche Berücksichtigung des quantitativen Parameters Q-Maximum der UR-Kurven, jedoch weniger sensibel. Die höhere Sensitivität der Kombination Steigungsfunktionsbilder / UR-Kurvenbetrachtung / Q-Maximum der UR-Kurven macht sich dabei vor allem durch eine höhere Trefferquote in der Gruppe 2 und 4 bemerkbar. Da diese letzte Kombination die von uns an eine

"GUTE" AUSWERTEMETHODE

gestellte Forderung

- 1) hohe Sensitivität bei hoher prozentualer Richtigkeit
- 2) Kombination aus Kurvenauswertemethode plus Bildbetrachtungsmethode zur genaueren regionalen Zuordnung der Störung

am ehesten erfüllt wird die Verknüpfung

UR-KURVENBETRACHTUNG /
STEIGUNGSFUNKTIONSBILDER /
Q-MAXIMUM DER UR-KURVEN

von uns zur RNA-Auswertung empfohlen.

E.4. ROC-Kurvenvergleich einiger RNA-Auswertemethoden

Die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte, die sich bei der Betrachtung der Phasenbilder, der Kombination UR-Kurvenbetrachtung / Steigungsfunktionsbilder und der Kombination UR-Kurvenbetrachtung / Steigungsfunktionsbilder / Q-Maximum der UR-Kurven mit unterschiedlichen Empfindlichkeitsschwellen ergaben, sind in Tabelle 6 aufgeführt. Dabei lagen die Grenzen des Normalbereichs für Q-Maximum bei 2s für das kritische Niveau "sicher pathologisch", bei $1 \frac{1}{2}$ s für wahr-

	PhB		UR-opt St-FB		UR-opt St-FB UR-Q-Max		
	Spez	Sens	Spez	Sens	Spez	Sens	
sicher path.	100 47/47	21,9 11/54	93,8 44/47	46,3 25/54	89,4 42/47	61,1 33/54	2 s
wahrsch. path.	89,4 42/47	35,2 19/54	74,5 35/47	74,1 40/54	68 32/47	85,3 46/54	1 ¹ / ₂ s
möglich path.	61,7 29/47	55,5 30/54	42,5 20/47	90,7 49/54	34 16/47	94,5 51/54	1 s
wahrsch. normal	31,9 15/47	76 41/54	19,1 9 /47	100 54/54	12,75 6 /47	100 54/54	1 ¹ / ₂ s

Tabelle 6 : Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der Auswerteverfahren

- Phasenbilder (PhB)
- Kombination
UR-Kurvenbetrachtung (UR-opt) /
Steigungsfunktionsbilder (St-FB)
- Kombination
UR-KURVENBETRACHTUNG (UR-opt) /
STEIGUNGSFUNKTIONSBILDER (St-FB) /
Q-MAXIMUM DER UR-KURVEN (UR-Q-Max)
für die Erzeugung von ROC-Kurven

scheinlich pathologisch", bei 1s für "möglich pathologisch" und bei 1/2s für "wahrscheinlich normal". Die Zuordnung zu einer Empfindlichkeitskategorie erfolgte nach dem Prinzip der "oder" Verknüpfung. Die zugehörigen ROC-Kurven zeigt Abb. 14. Man erkennt, daß bei gleicher Spezifität die Sensitivität der Kombinationen UR-Kurvenbetrachtung / Steigungsfunktionsbilder und UR-Kurvenbetrachtung / Steigungsfunktionsbilder / Q-Maximum der UR-Kurven für jeden Kurvenpunkt um 15 bis 20 Prozent höher liegt als die Sensitivität der Phasenbilder. Sie sind also in jedem Fall, unabhängig vom kritischen Niveau

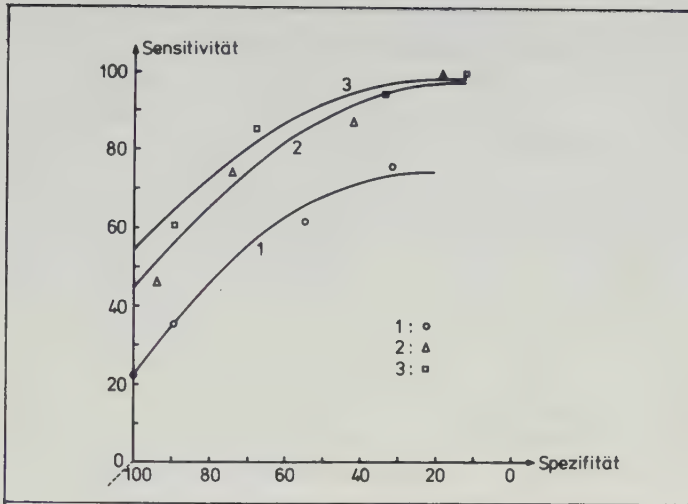


Abb. 14 ROC-Kurvenvergleich der Auswertemethoden
- Phasenbilder (Kurve 1)
- UR-Kurvenbetrachtung
Steigungsfunktionsbilder (Kurve 2)
- UR-KURVENBETRACHTUNG /
STEIGUNGSFUNKTIONSBILDER /
Q-MAXIMUM DER UR-KURVEN (Kurve 3)

des Auswertenden, die ~~besseren~~ Methoden beim ROC-Kurvenvergleich der beiden Kombinationen UR-Kurvenbetrachtung / Steigungsfunktionsbilder und UR-Kurvenbetrachtung / Steigungsfunktionsbilder / Q-Maximum der UR-Kurven weist die letztere vor allem im Bereich niedriger Sensitivitätswerte bei einer definierten Empfindlichkeit etwas spezifischere Werte auf als die rein visuelle Auswertemethode. Im Bereich der Sensitivitäten zwischen 80 und 100 verwischt sich dieser Unterschied, wie aus der Annäherung der beiden Kurven ersichtlich ist.

Durch den ROC-Kurvenvergleich wird die Kombination

UR-KURVENBETRACHTUNG /
STEIGUNGSFUNKTIONSBILDER /
Q-MAXIMUM DER UR-KURVEN

als BESTE MÖGLICHE RNA-AUSWERTEMETHODE bestätigt.

E.5. Darstellung und Diskussion der Ergebnisse
 der Teilkollektive

E.5.1. Gruppe 1: Insulte

UR-Kurvenbetrachtung: Ergebnisse siehe Tabelle 7. In den meisten Fällen war der verzögerte und verminderte Aktivitätseinstrom das entscheidende Kriterium, welches zur Einordnung des Patienten in die Gruppe der Kranken führte. Bei 2 Patienten fand sich lediglich eine Seitendifferenz beim venösen Aktivitätsausstrom, während die anderen Kurvenabschnitte seitengleich verliefen.

Steigungsfunktionsbilder: Seitendifferentes Aktivitätsverhalten führte in den Steigungsfunktionsbildern der Gruppe 1 zu mindestens einer der folgenden Veränderungen:

- 1) Verminderter Aktivitätseinstrom in der A. carotis der betroffenen Seite. Dies führt zu einer Unterbrechung oder Unregelmäßigkeit der Carotisstruktur.
- 2) Ein Abbruch der im normalen Bild hellen Struktur der A. cerebri media entweder direkt an ihrem Ursprung aus dem Circulus arteriosus oder in ihrem peripheren Verlauf wird durch einen Verschluß oder eine starke Einengung des Gefäßlumens bedingt. Die Aktivität strömt stark verzögert und / oder über Kollaterale in das Parenchym der Hemisphäre ein. Dabei werden wesentlich niedrigere Steigungswerte erreicht als im Normalfall.
- 3) Die helle Mediastruktur einer Seite erscheint im Vergleich wesentlich blasser und / oder

Verhalten der Kurve auf der betroffenen Seite	Insulte (24)	TIAs (20)
Verzögerung d. Akt.einstroms	18	3
Schnellerer Akt.einstrom	--	4
Seitengleicher Akt.einstrom	6	13
Verspätetes Akt.Maximum	11	2
Verfrühtes Akt.Maximum	3	2
Seitengleiches Akt.Maximum	10	16
Erniedrigtes Akt.Maximum	18	7
Erhöhtes Akt.Maximum	2	5
Seitengleiches Akt.Maximum	4	8
Langsamerer Akt.abstrom	7(1) ^x	4
Schnellerer Akt.abstrom	9(1) ^x	5
Seitengleicher Akt.abstrom	6	11
Erniedrigtes Plateau	9(1) ^x	2
Erhöhtes Plateau	1	--
Seitengleiches Plateau	13	18
x : In einem Fall fällt die venöse Aktivität auf der gesunden Seite schneller von einem höheren Maximum auf ein niedrigeres Plateau ab als die Aktivität der kranken Seite. Diese schneidet dabei die Kurve der gesunden Hemisphäre, die im Äquilibrationsstadium weniger Aktivität enthält.		

Tabelle 7 : Ergebnisse der UR-Kurvenbetrachtung für die Gruppe 1 (Insulte) und Gruppe 2 (TIAs und asymptotische Carotisstenosen)

unregelmäßiger. Eine Stenose der Media oder ihrer Äste bewirkt einen verzögerten Aktivitätseinstrom mit entsprechend niedrigen Steigungswerten.

- 4) Im Bereich des Hirnparenchyms befindet sich ein Areal mit niedrigeren Steigungswerten. Dieses imponiert im Steigungsfunktionsbild als dunkler

angio- grafischer Befund	Gruppe 1 Insulte	Befund d. St-FB	Gruppe 2 TIAs	Befund d. St-FB
Car int Verschluß	2	Carotis- defekt u. Media- abbruch	0	"Parenchym- loch"
Car int Stenose	2 ^x	Media- abbruch	1	
Media- verschluß	2	Media- abbruch	0	
Media- stenose	1 ^x	Media- abbruch	0	
Spasmus d. intra- kraniellen Car int	1	Media- defekt	0	
diffuse Arterio- sklerose	1	Media- defekt	2	1 oB 1 Media- defekt
unauffällig	2	Media- defekt	3	1 oB 2 Media- defekt
x : Ein Patient zeigte sowohl eine Carotis interna Stenose als auch eine zusätzliche Stenose im Teilungsbereich der A. cerebri anterior und A. cerebri media				

Tabelle 8 : Darstellung und Vergleich der angiografi-
schen Befunde und der serienszintigrafischen
Steigungsfunktionsbilderbefunde bei
Patienten mit Insulten und TIAs bzw.
asymptomatischen Carotisstenosen

Bezirk oder als "Loch". Die Flußverzögerung
findet in diesem Fall in kleineren, im Bild
nicht mehr differenzierbaren Gefäßen statt.
Das unter 1 beschriebene Verhalten weisen die Stei-
gungsfunktionsbilder von 7 Patienten, das unter 2
angegebene Muster 8 Patienten, die Abblassung der Media

10 Patienten und einen seitengleichen Aktivitätseinstrom 6 Patienten auf. Der Befund der Steigungsfunktionsbilder im Vergleich zu den bei 10 Patienten vorgenommenen Carotisangiografien ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Q-Maximum der UR-Kurven: Dieser quantitative Parameter liegt bei 19 Patienten der Gruppe 1 außerhalb des 1s Normalbereichs. Dabei strömt in 18 Fällen mehr Aktivität auf der gesunden Seite, in 1 Fall mehr Aktivität in die kranke Hemisphäre ein.

Fallbeschreibungen:

- 1) Patient Nr. 32 wurde 4 Tage vor der Untersuchung mit Hemiparese links und motorischer Aphasie, die während des Kliniksaufenthaltes remittierten, eingewiesen. Die Computertomografie zeigte einen Insult im Versorgungsgebiet der A. cerebri media rechts, die anschließend vorgenommene Carotisangiografie einen Verschuß der rechten A.cerebri media. In den früh- und spätstatischen Szintigrammen fand sich seitengleiches Aktivitätsverhalten.

UR-Kurven: (Abb. H.11.) Sie zeigen einen verzögerten und gering verminderten Aktivitätseinstrom auf der betroffenen Seite, Anstieg und Maximum sind vermindert, das Maximum wird später erreicht. Während des venösen Abstroms enthält die "kranke" Hemisphäre mehr Aktivität, im Äquilibrationsstadium ist die Tracerverteilung wieder seitengleich.

Steigungsfunktionsbild: (Abb. H.12.) Es findet sich auf der rechten Seite ein Abbruch der

Struktur der A.cerebri media an ihrem Ursprung aus dem Circulus arteriosus. Die Steigungswerte der gesamten rechten Hemisphäre entsprechen denjenigen des Parenchyms der linken Seite.

Q-Maximum der UR-Kurven: Es fällt mit einem Wert von 1,036 aus dem 1s Bereich heraus.

- 2) Patient Nr. 62 kam 2 Tage vor der Untersuchung mit Hemiparese links und motorischer Aphasie in unsere Klinik. Durch den Tod des Patienten einen Tag nach der nuklearmedizinischen Untersuchung konnte keine weitere Diagnostik betrieben werden.

UR-Kurven: (Abb. H.13.) Es läßt sich ein stark verzögerter und verminderter Aktivitätseinstrom in die betroffene Hemisphäre erkennen. Der Kurvenanstieg und das Maximum sind im Vergleich zur Gegenseite sehr viel niedriger und das Maximum verspätet. In der Äquilibrationsphase fallen beide Kurven auf ein seitengleiches Niveau ab.

Steigungsfunktionsbild: (Abb. H.14.) Der Aktivitätseinstrom ist sowohl im Bereich der rechten A. carotis als auch in die rechte A. cerebri media behindert. Das Bild zeigt einen Abbruch der Strukturen der A. carotis interna und der A. cerebri media.

Q-Maximum der UR-Kurven: Der Wert 1,91 befindet sich außerhalb des 1s Normalbereichs.

22 der 24 Patienten werden mit der Kombination UR-Kurvenbetrachtung / Steigungsfunktionsbilder / Q-Maximum der UR-Kurven erkannt. Das Verhalten der

Parameter entspricht der Flußverzögerung auf der betroffenen Seite. Hier ist der Kurvenanstieg der UR-Kurven vermindert und / oder ein verzögerter Aktivitätseinstrom im Steigungsfunktionsbild zu erkennen. Zusätzlich findet sich in 18, d.h. der Mehrzahl der Fälle eine Verminderung des Kurvenmaximums, was durch den verzögerten Fluß als auch ein zusätzlich verringertes Gefäßvolumen in der Hemisphäre bedingt sein kann. Die Verminderung des Blutpools kommt auch in den 9 Fällen mit erniedrigtem Kurvenplateau zum Ausdruck. Beides, Flußverzögerung als auch eine damit einhergehende Blutpoolverminderung entspricht den hämodynamischen Vorstellungen eines ischämischen Hirninfarktes. Die Patienten mit einer Erhöhung des Maximums bzw. des Plateaus (jeweils 1 Fall) auf der betroffenen Seite könnten mit einer lokalen Luxusperfusion im Infarktgebiet erklärt werden - SNOW (48) -. Mit Hilfe der Steigungsfunktionsbilder kann eine Vermutungsdiagnose des Prozesses, der dem Infaktereignis zugrunde liegt gestellt werden. Es läßt sich ein hämodynamischer Verschluß der großen Gefäße mit (Pat. Nr. 32) und ohne (Pat. Nr. 62) Kollateralversorgung von hämodynamisch wirksamen Stenosen der großen Gefäße und Flußverzögerungen in weiter peripher gelegenen Bezirken unterscheiden. Der Vergleich mit den vorhandenen angiografische Befunden zeigt, daß sich in den Steigungsfunktionsbildern alle Störungen im Bereich der großen Gefäße erkennen lassen. Weiterhin stellen sich Flußverzögerungen dar, die mit der Carotisangiografie nicht diagnostiziert werden konnten.

Andere Autoren geben ähnliche oder niedrigere Zahlen für die Empfindlichkeit bei der Erkennung von Insulten

mit Hilfe der zSS an:

BÜLL	(7)	:	96 %	
RATH	(24)	:	93 %	
RAMOS	(16)	:	92 %	bei einer Spezifität von 100 %
FISCHER	(12)	:	83 %	
FISH	(6)	:	83 %	für akute und subakute, 75 % für chronisch komplette Insulte bei einer prozen- tualen Richtigkeit von 75 %
RONAI	(23)	:	56 %	
eigene Ergebnisse		:	91,7 %	bei einer Spezifität von 63,8 %

Da die meisten Autoren keine Spezifitätsangaben machen, ist der Arbeitspunkt des Auswerters auf der ROC-Kurve nicht erkennbar und damit sind die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar. Die von RAMOS (16) beschriebene Spezifität von 100 wird in der vorliegenden Studie nicht erreicht. Die höchste Spezifität von 63,8 (R) und 74,4 (S) bei einer Sensitivität von 91,7 weist in dieser Arbeit die Kombination UR-Kurvenbetrachtung / Steigungsfunktionsbilder für die Insulte auf. Infarktpatienten weisen im allgemeinen eine solche Abweichung vom Normalbefund auf, daß der Auswertende hier leichter zwischen "pathologisch" und "normal" differenzieren kann als z.B. bei der Gruppe 2 (TIAs), die ja ihre maximale Sensitivität von 75 erst bei einer Spezifität von 53,2 erreicht.

E.5.2 Gruppe 2: TIAs und asymptomatische Carotisstenosen

UR-Kurvenbetrachtung: Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse.

Steigungsfunktionsbilder: Sie zeigen in 8 Fällen seitendifferentes Aktivitätsverhalten. Dabei handelt es sich ohne Ausnahme um die unter 3 und 4 im Kapitel E.5.1. beschriebenen Muster. In 7 Fällen kommen Defekte oder eine Abblassung der Mediastrukturen auf der betroffenen Seite vor sowie Verminderung der Steigungswerte in einem Areal des Hirnparenchyms, niemals ist jedoch ein völliges Sistieren des Aktivitätseinstroms als Aktivitätsabbruch im Carotis- oder Mediabereich zu erkennen. In einem Fall findet sich ein Carotis- und Mediadefekt auf der Gegenseite. Der Vergleich der Steigungsfunktionsbilder mit den Befunden der Carotisangiografien ist der Tabelle 8 zu entnehmen.

Q-Maximum der UR-Kurven: Der quantitative Wert befindet sich in 13 Fällen außerhalb des Normalbereichs.

Die Ergebnisse der "optimalen" Methode weisen in dieser Gruppe darauf hin, daß die vorliegenden hämodynamischen Verhältnisse nicht so einfach zu deuten sind wie beim Insult. So werden bei den UR-Kurven die von ITTI (41) diskutierten Zeichen einer Flußverminderung sowohl auf der betroffenen als auch, bei anderen Patienten, auf der Gegenseite beobachtet. Als Erklärung für den schnelleren Einstrom der Aktivität in die "kranke" Hemisphäre wäre eine reaktive Hyperämie in dem kurzzeitig von Sauerstoffmangel betroffenen Gebiet denkbar. Die Ergebnisse zeigen, daß bei den TIAs in 75 Prozent zwar der Befund "krank" erhoben wird, d.h., daß die Patienten dieser Gruppe im Vergleich zum Normalkollektiv überdurchschnittlich häufig aus dem Normalbereich herausfallen, daß jedoch keine Seitendiagnose möglich ist.

Die maximale Sensitivität von 75 wird im Gegensatz zu den Insulten erst bei einer Spezifität von 53,2 erreicht. Die vorliegenden hämodynamischen Veränderungen sind also weniger auffallend und decken sich häufiger mit den Befunden bei "normalen" Probanden. Die im Vergleich zu den anderen Gruppen niedrige Sensitivität für die TIAs ist außerdem dadurch bedingt, daß Stenosen, die weniger als 70 % des Lumens einengen, unter normalen Blutdruckbedingungen hämodynamisch nicht wirksam sind - GRIEP (25) -. Sie verursachen erst bei Blutdruckabfällen oder Extrasystolen, die in der Untersuchungssituation nicht reproduziert werden können, Ausfallserscheinungen.

Die niedrige Sensitivität wird durch die Angaben anderer Autoren bestätigt. FISH (6) fand 53 % der TIAs, bei einer prozentualen Richtigkeit von 75, BÜLL (7) fand 44 % und FISCHER (12) 33 % jeweils ohne Angabe der Spezifität. RATH (24) fand mit einer visuellen Auswertemethode 73 %, bei Hinzunahme eines quantitativen Parameters 83 % der Probanden einer Gruppe, die neben Patienten mit TIAs und asymptomatischen Carotisstenosen auch solche mit einem prolongierten, reversiblen, ischämischen neurologischen Defizit (PRIND), d.h. mit länger als 24 Stunden andauernder Symptomatik, jedoch guter Rückbildungstendenz enthielt. Diese Patienten sind in unserer Studie der Gruppe der Insulte zugeordnet. Daher sind die Zahlen nicht direkt vergleichbar.

E.5.3. Gruppe 3: Tumoren

Gruppe 4: Sonstige Erkrankungen, für die eine seitendifferente RNA erwartet wird

Die Ergebnisse, die für diese beiden Gruppen mit Hilfe der "optimalen" Methode erhalten wurden, sind

in Tabelle 9 und Tabelle 10 aufgeführt. Bei den Tumoren entsprechen die zSS Befunde nur bei einem der 3 Glioblastome, dem Meningeom (Abb. H.15; Abb. H.16.) und dem Dermoid als avaskulärem Tumor (Abb. H.17. und Abb. H.18.) den theoretisch entwickelten hämodynamische Vorstellungen - ITTI (41) -. Die beiden verbleibenden Glioblastome werden zwar mit der vorgeschlagenen Methode als "pathologisch" erkannt, zeigen jedoch kein typisches Aktivitätsmuster.

Die Patienten der Gruppe 4 wurden ebenfalls mit der Kombination UR-Kurvenbetrachtung / Steigungsfunktionsbilder / Q-Maximum der UR-Kurven als "pathologisch" befundet, obwohl lediglich die Studie des Patienten mit Zustand nach Operation eines subduralen Hämatoms das erwartete hämodynamische Verhalten zeigt. Der Carotis- und Mediadefekt im Steigungsfunktionsbild eines Patienten mit intracerebraler Blutung könnte durch eine angiografisch festgestellte Hypoplasie der entsprechenden A. carotis interna erklärt werden.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in beiden Gruppen wird hier auf eine weitere Diskussion verzichtet. Eine nähere Untersuchung der Ergebnisse der "optimalen" RNA-Auswertemethode bei Patienten dieser beiden Gruppen sollte in einer weiteren Studie vorgenommen werden.

Tabelle 9 : Befunde der Patienten der Gruppe 3 (Tumoren)

Pat. Nr.	27	84	85	23	51
Diagnose	Glioblastoma multiforme re temp par	Glioblastoma multiforme li front temp par	Glioblastoma multiforme li par occ	Meningeom re front par	Dermoid li front paramedian
Computer-tomografie	Glioblastom re	Glioblastom li	hyperdenser Prozess li	Konvexitäts-meningeom re	Dermoid od. Teratom li
Angiografie	Gefäßreicher Tumor re	Tumor mit path. Gefäßen li	Gefäßreicher Tumor li	Meningeom re hypervaskularisierter Tu	Nicht vaskuläre Raumforderung li
path. anatom. Befund	Glioblastoma multiforme d: 8x10 cm	Glioblastoma multiforme	Glioblastoma multiforme walnußgroß	Meningeom mandarinengroß	Dermoid faustgroß
frühstat. Szintigr.	oB	Aktivitätsanreicherung li temp zent	oB	Aktivitätsanreicherung hoch par paramedian	Aktivitätsanreicherung gut abgegrenzt front
spätstat. Szintigr.	Aktivitätsanreicherung re temp occ	"	oB	"	"

Pat. Nr.	27	84	85	23	51
UR-Kurven- betrachtung Anstieg Maximum T-max Abstieg Plateau	$re > li$ $re > li$ $re = li$ $re > li$ $re > li$	$li = re$ $li \leq re$ $li = re$ $li = re$ $li = re$	$li = re$ $li \leq re$ $li < re$ $li \leq re$ $li = re$	$re \gg li$ $re \gg li$ $re = li$ $re \gg li$ $re \gg li$	$li = re$ $li \geq re$ $li = re$ $li = re$ $li = re$
Steigungs- funktions- bilder	vermehrter Akt.einstrom in re A. cer. med.	verminderter Akt.einstrom in Parenchym d. li Hemi- sphäre	Akt.einstrom seitengleich	stark ver- mehrter Akt. einstrom re hoch par	Prozess mit niedrigen Stei- gungswerten, der Mittellinien- strukturen nach re verdrängt
Q-Max der UR-Kurven Abb.	Befund	oB	oB	Befund	Befund
				H.15., H.16.	H.17., H.18.

Tabelle 10 : Befunde der Patienten der Gruppe 4 (nicht cerebrovaskulär ischämische und nicht tumoröse Erkrankungen, für die eine seitendifferente RNA erwartet wird)

Pat. Nr.	57	69	54	100	7
Diagnose	alte Blutung mit Hämatomhöhle li occ	Corticale Blutung re occ	Zust.n.Op. eines chron. Subduralhämatoms li par occ (vor 3 Wo)	av Angioma re occ	Porencephale Cyste li Sylvische Furche
Computertomografie	unscharf begrenzte hyperdense Raumforderung li occ	Corticale Blutung re occ	nahezu vollständige Resektion integument	Angioma d: ca 11,6 mm re occ	Porencephale Cyste li d: ca 2 cm
Angiografie	Hypoplastische A.car int re, Wandunregelmäßigkeiten, sonst unauffällig	Vertebralis: arteriosklerotische Wandunregelmäßigkeiten kirschkergr. Aneurysma re	ø	av Angioma re occ	ø
path. anatom. Befund	alte Hämatomhöhle li occ	ø	Entferntes Subdurales Hämatom, chronisch	ø	ø

Pat. Nr.	57	69	54	100	7
frühstat. Szintigr.	oB	oB	Aktivitäts- anreicherung li par temp	oB	oB
spätstat. Szintigr.	Aktivitäts- anreicherung li occ basal	Aktivitäts- anreicherung re par occ	"	oB	oB
UR-Kurven- betrachtung	li = re li ≤ re li < re li < re li = re	re = li re ≥ li re = li re = li re = li	li < re li < re li = re li = re li > re	re = li re = li re = li re ≤ li re ≥ li	li = re li = re li = re li = re li = re
Steigungs- funktions- bilder	verminderter Akt.einstrom in re A.cer med	vermehrter Akt.einstrom re apikal	verminderter Akt.einstrom li par	vermehrter Akt.einstrom re parasagit- tal, kleines Areal	Akt.einstrom seitengleich
Q-Max der UR-Kurven	oB	Befund	Befund	oB	oB

F. Diskussion der eigenen Ergebnisse

=====

Das vorletzte Kapitel befaßt sich mit der Problematik der Abgrenzung des normalen vom kranken Probandenkollektiv. Anschließend werden die Zusammenhänge, die das Ergebnis der Studie aufzeigt noch einmal dargestellt und eine Erklärung für das "gute" Abschneiden der 4 Parameter: UR-Kurvenbetrachtung, Steigungsfunktionsbilder, Q-Maximum und "relative Perfusionsleistung" der UR-Kurven gesucht. Im folgenden wird die Allgemeingültigkeit der vorgelegten Ergebnisse diskutiert.

F.1. Problematik der Normalbereichdefinition

Es ist eine allgemeine Erfahrung, daß bei der optischen Auswertung von Bildern, die als Ergebnisse einer Untersuchung vorliegen, die Grenze zwischen normalem und pathologischem Befund schwer zu definieren ist. Abhängig vom kritischen Niveau des Untersuchers, wird eine mehr

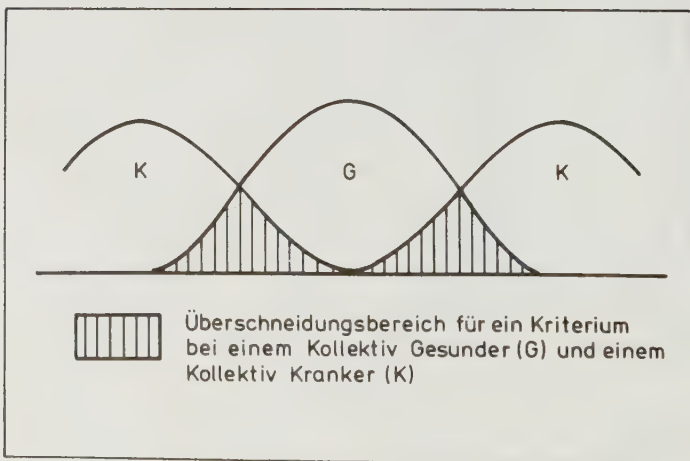


Abb. 15 Verteilung eines diagnostischen Kriteriums bei Gesunden und Kranken

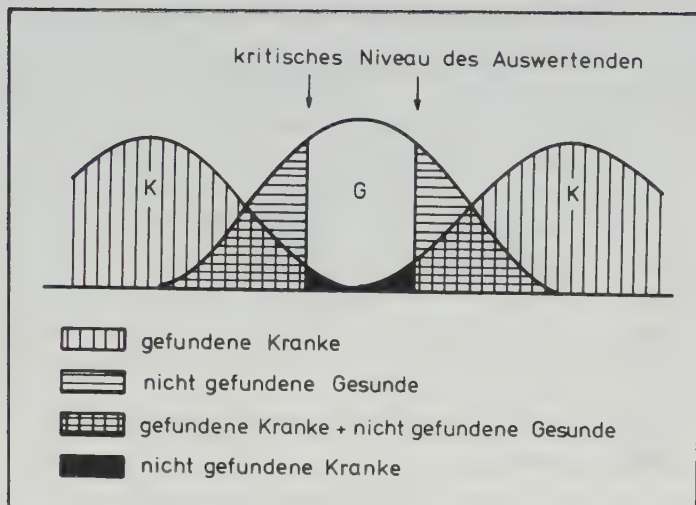


Abb. 16 Darstellung der Kollektive: gefundene Kranke, gefundene Gesunde, nicht gefundene Kranke und nicht gefundene Gesunde bei einem sehr empfindlichen kritischen Niveau des Auswertenden für ein Kriterium - nach TURNER (46)

oder weniger große Anzahl von gesunden Probanden als krank eingestuft bzw. bei kranken Patienten die Diagnose "gesund" gestellt. Diese Tatsache läßt sich dadurch erklären, daß ein Kriterium, das zur Entscheidung "krank" führen kann, schon bei einem Teil der Normalpatienten auftritt und umgekehrt, nicht alle Bilder von kranken Patienten müssen dieses Kriterium aufweisen. Die Verteilung eines solchen Kriteriums bei Gesunden und Kranken ist in Abb. 15 dargestellt. Ist ein Beurteilender nun sehr empfindlich für das Kriterium, das zur Diagnose "krank" führt, so wird er zwar fast alle kranken Probanden finden, gleichzeitig aber viele Gesunde zu Kranken machen (Abb. 16). Das bedeutet auch, daß die Wahrscheinlichkeit für einen als "gesund" klassifizierten Probanden tatsächlich gesund zu sein sehr hoch ist.

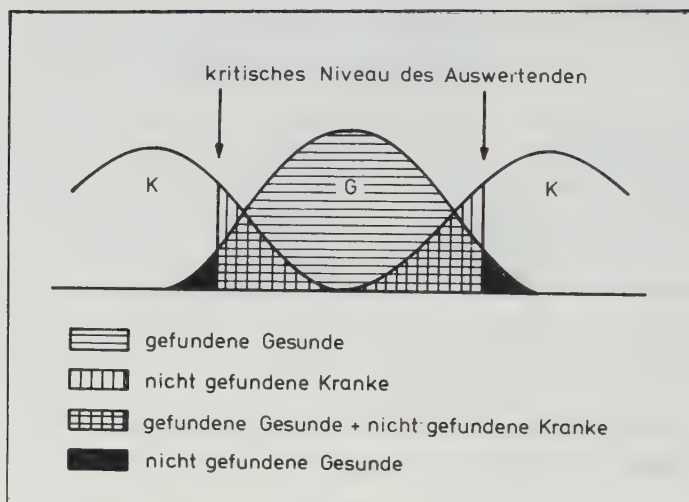


Abb. 17 Darstellung der Kollektive: gefundene Gesunde, gefundene Kranke, nicht gefundene Gesunde, nicht gefundene Kranke bei einem weniger empfindlichen kritischen Niveau des Auswertenden für ein Kriterium - nach TURNER (46)

Ist der Beurteiler für das diskutierte Kriterium weniger empfindlich, so steigt die Zahl der richtig erkannten gesunden Probanden ebenso wie die Zahl der nicht gefundenen Kranken. Jetzt ist die Wahrscheinlichkeit für einen als "krank" eingestuften Patienten hoch, tatsächlich krank zu sein, während die Sicherheit der Diagnose "gesund" weniger groß ist (Abb. 1) - TURNER (46) -.

Die zSS steht als nicht invasive Untersuchung am Beginn der diagnostischen Maßnahmen, die bei einer Erkrankung mit möglichem zerebralem Ursprung eingesetzt werden. Sofern eine Diagnose mit der zSS nicht gestellt werden kann, werden "kranke" Patienten weiter abgeklärt.

Im allgemeinen folgt als weitere nicht invasive Untersuchung die Computertomografie. Die zSS-Diagnose "gesund" sollte so zuverlässig sein, daß diese Patienten keiner weiteren Untersuchung des Gehirns zugeführt werden müssen. Ziel der serienszintigrafischen Untersuchung ist folglich, "möglich Kranke" von "sicher Gesunden" zu unterscheiden. Die Konsequenz für die nuklearmedizinisch als "krank" eingestuften gesunden Probanden besteht in einer computertomografischen Abklärung ihrer Beschwerden. Diese wird den nuklearmedizinischen Irrtum in den meisten Fällen berichtigen.

Um die geforderte hohe Sensitivität der Methode zu gewährleisten, wurde der quantitative Normalbereich mit $\bar{x} \pm 1s$ definiert. Die Chance mehr Kranke zu erfassen wird größer als mit einem Normalbereich $\bar{x} \pm 2s$ und es werden immerhin noch 66 Prozent der Gesunden erkannt. Von der besten visuellen Bild- und Kurvenbetrachtungsmethode, für die jeder Auswertende aufgrund seiner Erfahrung und individuellen Empfindlichkeit sich den Normalbereich selbst vorgibt, wird gefordert, daß sie hochoempfindlich, damit der Befundende jedoch nicht unglaubwürdig wird, auch mit einer hohen prozentualen Richtigkeit ausgestattet sein soll.

F.2. Diskussion der 4 Parameter, die einzeln und in Kombination gute Ergebnisse liefern

Beim Vergleich der einzelnen Methoden anhand des Kriteriums der prozentualen Richtigkeit stellt sich die optische UR-Kurvenbewertung als beste und zugleich empfindlichste Methode dar. Danach folgen die quantitativen UR-Kurvenparameter "relative Perfusionsleistung" und Q-Maximum. Die viertbeste prozentuale Richtigkeit erreichen beim Vergleich der einzelnen Methoden die Steigungsfunktionsbilder.

UR-Kurvenbetrachtung

Der Vorteil der UR-Kurvenbetrachtung kann folgendermaßen begründet werden:

- 1) Im Vergleich zu den aus kleineren Regions gewonnenen RR-Kurven enthalten die UR-Kurven die Information über das zeitliche Aktivitätsverhalten in einer ganzen Hemisphäre. Die Vielzahl der Matrixkanäle einer UR-Region gewährleisten eine wenig verrauschte Kurve, sodaß die Wahrscheinlichkeit einer falschen Entscheidung aufgrund eines statistischen Fehlers bei den UR-Kurven am geringsten ist. Aus den Einzelparameterergebnissen geht hervor, daß die Treffsicherheit der UR-Kurven für beide Auswertenden wesentlich homogener und größer ist als bei den RR-Kurven. Deren stärker verrauschtes Verhalten und größere Schwankungsbreite schon im Normalfall führt zu einer Verunsicherung des Auswertenden bei der Festlegung seines kritischen Niveaus. Während die Empfindlichkeitsschwelle der beiden Auswertenden bei den UR-Kurven etwa übereinstimmt, wählte der Auswertende R für die RR-Kurven ein sehr viel weniger empfindliches kritisches Niveau als der Auswertende S.
- 2) Es stellt sich heraus, daß lediglich eine Kombination von quantitativen Kurvenparametern der Güte des optischen Kurvenvergleichs entspricht. Alle anderen quantitativen Parameter bzw. Kombinationen von Parametern weisen eine weniger hohe Trefferquote bei allen Probanden auf. Bei der optischen Bewertung werden die Kurven als Gesamteindruck wahrgenommen und verglichen. Es findet ein Vergleich aller einander entsprechenden Kurvenabschnitte statt. Dabei wertet der Untersucher wesentlich mehr Information aus

als der Rechner beim einfachen Parametervergleich. Der Auswertende vermag außerdem einzelne statistische Ausreißer einer Kurve zu erkennen und weiß diese anders einzuordnen als das Datenverarbeitungssystem.

Steigungsfunktionsbilder und "relative Perfusionsleistung"

Zwei Beurteilungsverfahren des Kurvenanstiegs haben sich sowohl einzeln als auch in Kombination als "gute" Bewertungsverfahren erwiesen. Wie in Kapitel B.2. ausgeführt, gibt das Verhalten des Kurvenanstiegs die Größe des Blutflusses durch das System wieder. Dort ist ebenfalls dargelegt, daß sowohl die zerebrovaskuläre Verschußkrankheit als auch arteriovenöse Verbindungen, wie sie als Angiom oder als pathologische Gefäßneubildungen in Tumoren vorkommen, zu einer Veränderung des Blutflusses führen. Die beiden Auswertungsverfahren sind beim Einzelparametervergleich vor allem für die zerebrovaskuläre Verschußkrankheit empfindlich und weisen außerdem eine hohe Spezifität auf. In Kombination mit dem visuellen Kurvenvergleich führen sie zu einer Verbesserung der Entdeckungsquote der Kranken, ohne die Spezifität zu stark zu verringern.

Der Kurvenanstieg wurde mit 2 unterschiedlichen quantitativen Parametern verglichen. Dabei finden sich für die einfache Bestimmung der Steigung wesentlich schlechtere Ergebnisse als für den Parameter "relative Perfusionsleistung". In diesen geht zwar das Kurvenmaximum der schnelleren Kurve ein, d.h., er ist kein reiner Steigungsparameter, jedoch enthält er sonst nur Information über den ansteigenden Kurventeil. Er wird durch Integration, d.h. durch Bestimmung der Fläche unterhalb des ansteigenden Kurventeils bestimmt. Die Integration bewirkt eine Glättung und vermindert

dadurch die statistischen Ausreißer bei der Berechnung des Parameters, auch erkennbar an dem niedrigen Variationskoeffizienten der "relativen Perfusionsleistung".

Die Steigungsfunktionsbilder besitzen eine hohe Spezifität und eine im Vergleich gute Empfindlichkeit bei der Entdeckung der zerebrovaskulären Verschußkrankheit. Ihr Vorteil liegt darin, daß sie die Steigungswerte räumlich zuordnen. Dadurch können auch kleinere Gebiete mit verzögertem Aktivitätseinstrom entdeckt werden, die bei Berechnung einer Zeitimpulsratenkurve einer ganzen Region durch die normalen Impulsratenwerte der restlichen Kanäle kompensiert werden. Sie besitzen als Einzelparameter eine niedrige Gesamtsensitivität (R: 51,8; S: 55,5). Dabei finden sie jedoch einen Teil von Kranken, vor allem mit zerebrovaskulären Erkrankungen, die mit Hilfe der UR-Kurven nicht erkannt werden. Bearbeitungsverfahren können den Informationsgehalt einer Studie zwar nicht erhöhen, sie können jedoch bestimmte Informationen stärker hervorheben. Die Differenzierung (Steigungsfunktionsbilder) des ansteigenden Kurvenschenkels verstärkt, die Integration (Phasenbilder) glättet kleinere Abweichungen. Diese sind mit den Phasenbildern also schwieriger zu entdecken. In diesem Sinne sind die Steigungsfunktionsbilder als ein Bearbeitungsverfahren zu bewerten, das Flußveränderungen besser sichtbar macht als die Phasenbilder. WEISMANN (49) fand in tierexperimentellen Untersuchungen, daß der empfindlichste Parameter bei der Beurteilung von Carotisstenosen mit Hilfe von ROI-Zeitimpulsratenkurven der Kurvenanstiegsparameter sei. Andere Parameter, die im Vergleich zum Verhältnis der Kurvenanstiege untersucht wurden: das Verhältnis der Maximahöhen sowie das Verhältnis der Quotienten, die aus Maximumshöhe und Anstieg gebildet

waren und als Maß für die mittlere Transitzeit galten. Besonders empfindlich reagierte der Anstiegsparameter bei Stenosen, die mehr als 80 Prozent des Lumens einengten.

Quotient der Maxima der UR-Kurven

Wie in Kapitel B.2. beschrieben, können Abweichungen des Kurvenmaximums sowohl durch Fluß- als auch Gefäßvolumenveränderungen bzw. beiden bedingt sein. Das bedeutet, daß Q-Maximum im Vergleich zu den Steigungsparametern zusätzlich volumenbedingte Störungen erkennt. Die Hinzunahme von Q-Maximum zu den vor allem flußabhängigen Größen führt so zu einer Erhöhung der Trefferquote. Der quantitativ festgelegte Normalbereich hat zusätzlich die Erkennung von Kranken zur Folge, deren UR-Kurven optisch eine zu geringe Abweichung aufweisen, als daß sie von Auswertenden mit mäßig kritischem Niveau als "krank" eingestuft werden. Die Studie kommt mit RATH (24) zum gleichen Ergebnis, daß die Verwendung eines quantitativen Parameters keine Verbesserung in der Erkennung der Insultpatienten bringt, während der Prozentsatz der richtig Positiven der Gruppe der TIAs um 10 Prozent gesteigert wird. Diese Empfindlichkeitssteigerung geht allerdings mit einer Abnahme der Spezifität einher.

F.3. Diskussion des Wertigkeitsvergleichs der Auswerteverfahren

Die Betrachtung von Sensitivität und Spezifität zeigt, daß keine der einzelnen Methoden eine Empfindlichkeit von mehr als 67 Prozent aufweist, während die Spezifität höher liegt. Wir untersuchten daher, zu welchen Ergebnissen die Kombination verschiedener Auswertemethoden führt. Ist die Voraussetzung zur Ein-

ordnung des Probanden als "krank" , daß jeder der berücksichtigten Parameter pathologisch beurteilt wird bzw. außerhalb des Normalbereichs liegt, so werden nur Probanden als "krank" eingestuft, die so starke Abweichungen aufweisen, daß sie mit allen Methoden erkannt werden. Geringere Abweichungen machen sich häufig nur durch Herausfallen eines Parameters bemerkbar. Diese Probanden werden bei der "und" Verknüpfung jedoch als "gesund" bezeichnet. Das bedeutet, daß die "und" Verknüpfung mit steigender Parameterzahl spezifischer aber weniger empfindlich wird. Diese Überlegung wird durch unsere Untersuchungsergebnisse bestätigt.

Unser Ziel war jedoch, eine Methode zu finden, die sehr empfindlich für Abweichungen aufgrund einer Störung der zerebralen Hämodynamik ist. Die Empfindlichkeit der Einzelparameter befriedigt nicht. Erst die Kombination

WENIGER PARAMETER

unter der Voraussetzung, daß mindestens einer herausfallen muß, führt zur Steigerung der Empfindlichkeit und liefert eine

AUSWERTEMETHODE

die unseren Anforderungen am nächsten kommt:

die	"ODER" VERKNÜPFUNG
von	UR-KURVENBETRACHTUNG
	STEIGUNGSFUNKTIONSBILDERN
und	Q-MAXIMUM DER UR-KURVEN

Zum Ergebnis ist folgendes zu sagen:

- 1) Die prozentuale Richtigkeit wird durch die Kombination mehrerer Verfahren nicht wesentlich verbessert. Allerdings findet eine starke Verschiebung zugunsten der Erkennung der Kranken statt. Die Empfindlichkeit der "besten" Methode

steigt auf 87 Prozent, während die Spezifität auf 53 Prozent abfällt.

- 2) Es ist nicht sinnvoll, mehr als 3 Parameter zu kombinieren. Die "oder" Verknüpfung von mehr als 3 Parametern führt zwar zu einer weiteren Steigerung der Sensitivität auf Werte bis zu 94,5 Prozent, macht die Methode aber gleichzeitig so unspezifisch (Spez: 27,3), daß die Zahl der insgesamt richtig eingeordneten Probanden um fast 10 Prozentpunkte absinkt.
- 3) Lediglich verschiedene Kombinationen der 4 "besten" Einzelparameter erreichen "gute" prozentuale Richtigkeitswerte. Die Verknüpfung der anderen Auswertemethoden sowohl untereinander als auch mit einem oder mehreren der 4 "besten" Beurteilungsverfahren ordnet eine weniger große Anzahl von Probanden richtig ein. Hierbei sollen vor allem die Phasenbilder Erwähnung finden, die zwar zu einer verbesserten Empfindlichkeit, gleichzeitig jedoch zu einem so starken Absinken der Spezifität führen, daß die Anzahl der richtig erkannten Probanden im Endeffekt sinkt.
- 4) Die RNA-Auswertung mit quantitativen Parametern führt nur zu einer begrenzten Verbesserung des Ergebnisses, wie der ROC-Kurvenvergleich zeigt.

F.4. Allgemeingültigkeit der Ergebnisse

Wie bei der Diskussion der Teilkollektivergebnisse dargelegt, sind die Literaturangaben über die Empfindlichkeit der RNA recht unterschiedlich. Die Ergebnisse dieser Studie liegen im Bereich der besten angegebenen Werte. Aus den Arbeiten von TURNER (46) und LUSTED (47) geht hervor, daß aus der alleinigen Angabe der Sensitivität einer Methode noch nicht auf deren Wertigkeit geschlossen werden kann. Die Sensitivitätswerte der

zitierten Autoren sind nicht direkt vergleichbar. Jede Sensitivität geht nämlich, abhängig vom kritischen Niveau des Auswertenden und von der verwendeten Methode mit einer bestimmten Spezifität einher. Die Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität gibt eine ROC-Kurve an. Deren Form ist abhängig

- a) von der untersuchten Methode
- b) von dem individuellen Erfahrungsstand des Auswertenden

Mit Hilfe von ROC-Kurven kann

- 1) die Wertigkeit verschiedener Methoden verglichen werden, indem die Auswertung von jeweils dem gleichen Beurteiler vorgenommen wird,
- 2) untersucht werden, welche Ergebnisse eine bestimmte Methode bei Auswertung durch Beurteiler mit unterschiedlichem Erfahrungsstand bringt.

In der vorliegenden Studie wurde der unter 1) beschriebene Vergleich von mir angestellt, nachdem ich über 2 Jahre hinweg RNA-Studien ausgewertet habe. Hierbei wurde die Kombination

UR-KURVENBETRACHTUNG /
STEIGUNGSFUNKTIONSBILDER /
Q-MAXIMUM DER UR-KURVEN

als "BESTE" AUSWERTEMETHODE

gefunden. Bei einer Gruppierung der RNA-Auswerter in solche mit geringem, mittlerem und gutem Erfahrungsstand, würde ich mich der mittleren Klasse zuteilen. Nach den Ausführungen unter 2) ist davon auszugehen, daß die ROC-Kurven von Beurteilern mit anderem Erfahrungsstand ein von den hier gewonnenen Kurven abweichendes Verhalten aufzeigen.

Beurteiler, die noch wenig Erfahrung bei der RNA-Auswertung haben, besitzen kein Gefühl für die Varianten

des Normalbefundes. Sie werden entweder nur sehr grobe Abweichungen als "pathologisch" befunden oder auch normale Studien mit feineren Veränderungen als "krank" bezeichnen, wenn das kritische Niveau entsprechend verschoben wird. Ihre ROC-Kurven weisen mit steigender Sensitivität fallende Spezifitäten auf. Für diese Beurteilergruppe ist es sinnvoll, sich bei der RNA-Auswertung stärker auf quantitative Parameter zu stützen, die ihnen bei der Entscheidung "krank" / "gesund" helfen.

Mit wachsender Erfahrung erreicht der Auswertende ein besseres Gefühl für die Variationen des Normalbefundes. Er wird aufgrund seines Wissens eher auf geringe Abweichungen vom Normalen aufmerksam. Er benötigt immer weniger die Entscheidungshilfe der quantitativen Parameter, die starre Grenzen für den Normalbereich vorgeben. Zudem erlaubt die optische Beurteilung von Bildern und Kurven einen in den Gesamteindruck der RNA-Studie integrierte Erfassung der einzelnen Parameter sowie die gleichzeitige Beurteilung mehrerer Größen. Der Schwerpunkt bei der Auswertung verlagert sich stärker zu visuellen Beurteilungsmethoden. Die ROC-Kurven werden hohe Sensitivitäten bei höheren Spezifitäten erreichen als die Kurven von Auswertern mit geringerer Erfahrung.

G. Zusammenfassung

=====

Ziel der Arbeit war der Vergleich der Wertigkeit der bisher beschriebenen und angewendeten Verfahren zur RNA-Auswertung: qualitative und quantitative Bewertung von ROI-Zeitimpulsratenkurven, Phasenbilder und Funktionsbilder. Zusätzlich sollte durch Kombination der verschiedenen Verfahren nach einer Auswertemethode gesucht werden, die zum besten möglichen Ergebnis führt. Sie sollte durch eine hohe Sensitivität bei gleichzeitig hoher prozentualer Richtigkeit, d.h. hoher Trefferquote bei Kranken und Gesunden ausgezeichnet sein.

Zeitimpulsratenkurven wurden für rechteckige und unregelmäßige Regions of Interest erzeugt. Quantitative Kurvenparameter wurden durch Bildung der Quotienten verglichen. Durch Festlegung der Zeitintervalle von arterieller, capillärer und venöser Phase an den Kurven der UR-Regions entstanden 3 Phasensummenbilder. Neben den bisher zur Beurteilung der zerebralen Hämodynamik untersuchten Funktionsbildern für N-max und T-max erzeugten wir zusätzlich ein Steigungsfunktionsbild.

Die vorliegende Studie kommt zu dem Ergebnis, daß 4 Parameter, 2 quantitative und 2 qualitative, in unterschiedlicher Kombination zu "guten" Ergebnissen bei der RNA-Auswertung führen. Als

"BESTE METHODE"

stellte sich	UR-KURVENBETRACHTUNG
	STEIGUNGSFUNKTIONSBILDER
	Q-MAXIMUM DER UR-KURVEN

für Beurteiler mit mittlerem Erfahrungsstand heraus,

was auch an einem ROC-Kurvenvergleich demonstriert wurde. Für Auswerter mit geringerem Erfahrungsstand empfiehlt sich die stärkere Berücksichtigung der beiden quantitativen Parameter Q-Maximum der UR-Kurven und "relative Perfusionsleitung" der UR-Kurven, die untereinander kombiniert ebenfalls "gute" Ergebnisse aufwiesen (Tab. 5). Mit wachsender Sicherheit können die visuellen Auswertemethoden UR-Kurvenbetrachtung und Steigungsfunktionsbilder in steigendem Maße angewendet werden und schließlich die einzigen Kriterien bei der Beurteilung der zerebralen Hämodynamik darstellen.

H. Bilder ausgewählter Fälle

=====

- Abb. H. 1. normales Summenbild der arteriellen Phase
Abb. H. 2. normales Summenbild der capillären Phase
Abb. H. 3. normales Summenbild der venösen Phase
Abb. H. 4. 1. normale Zeitimpulsratenkurven aus
Media-RR-Regions (A: li; B: re)
2. normale Zeitimpulsratenkurven aus
Parenchym-RR-Regions (C: li; D: re)
Abb. H. 5. normale Zeitimpulsratenkurven aus
UR-Regions (A: li; B: re)
Abb. H. 6. ungeglättete Zeitimpulsratenkurven
einzelner Matrixkanäle
Abb. H. 7. Zeitimpulsratenkurven einzelner Matrix-
kanäle nach zweimaligem Glätten
Abb. H. 8. normales N-max Funktionsbild
Abb. H. 9. normales T-max Funktionsbild
Abb. H.10. normales Steigungsfunktionsbild
Abb. H.11. UR-Zeitimpulsratenkurven des Pat. Nr. 32
(siehe S. 78; A: li; B: re)
Abb. H.12. Steigungsfunktionsbild des Pat. Nr. 32
(siehe S. 78)
Abb. H.13. UR-Zeitimpulsratenkurven des Pat. Nr. 62
(siehe S. 79; A: li; B: re)
Abb. H.14. Steigungsfunktionsbild des Pat. Nr. 62
(siehe S. 79)
Abb. H.15. UR-Zeitimpulsratenkurven des Pat. Nr. 23
(siehe S. 85; A: li; B: re)
Abb. H.16. Steigungsfunktionsbild des Pat. Nr. 23
(siehe S. 85)
Abb. H.17. UR-Zeitimpulsratenkurven des Pat. Nr. 51
(siehe S. 85; A: li; B: re)
Abb. H.18. Steigungsfunktionsbild des Pat. Nr. 51
(siehe S. 85)

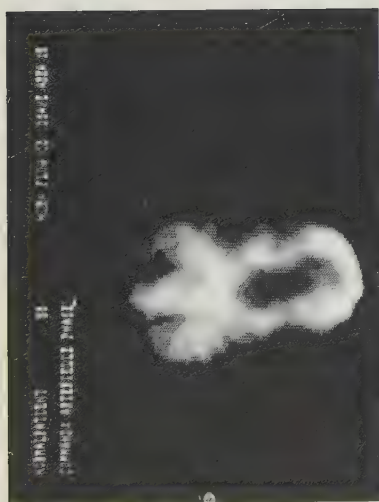


Abb. H. 1.

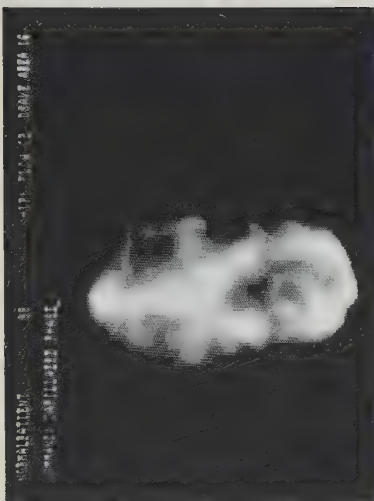


Abb. H. 2.

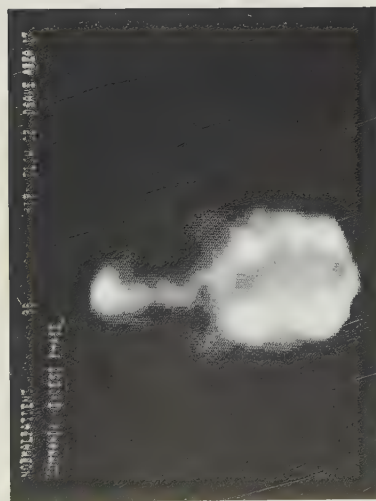


Abb. H. 3.

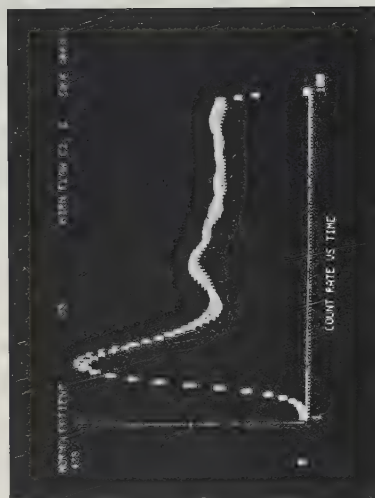


Abb. H. 4.1.

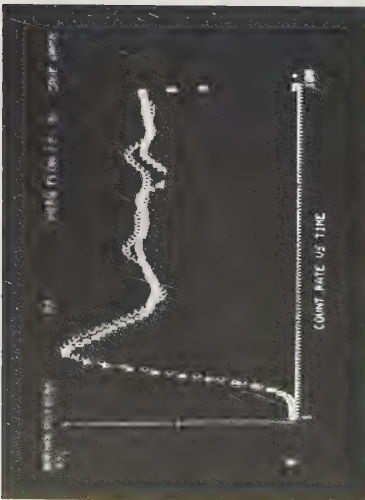


Abb. H.4.2.

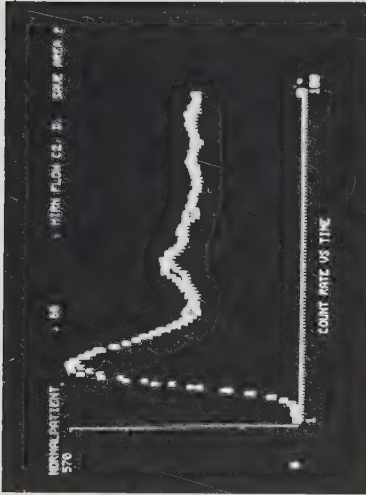


Abb. H.5.



Abb. H.6.



Abb. H.7.

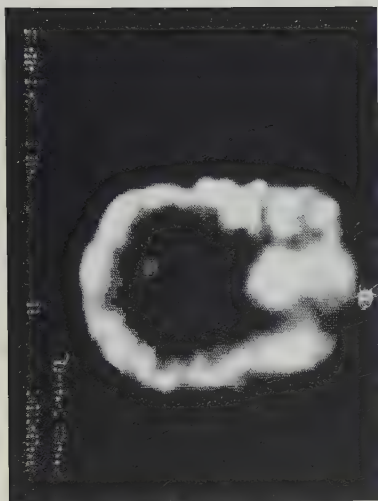


Abb. H.9.

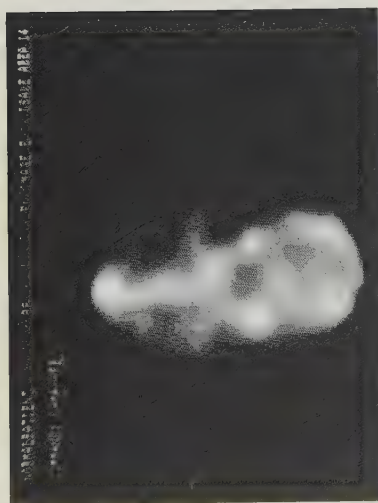


Abb. H.8.

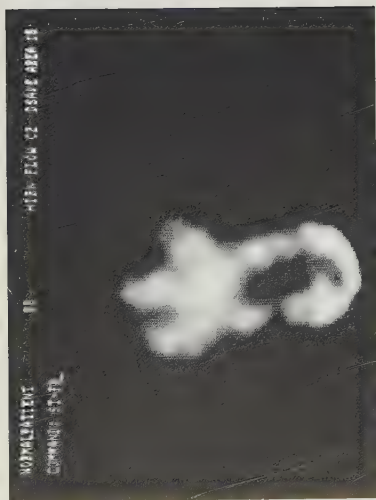


Abb. H.10.

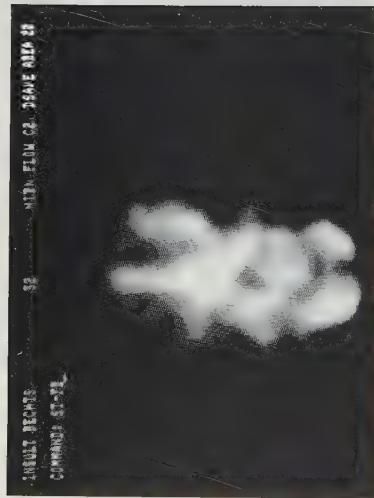


Abb. H.12.

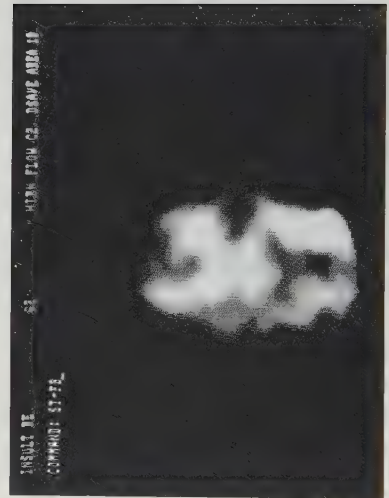


Abb. H.14.

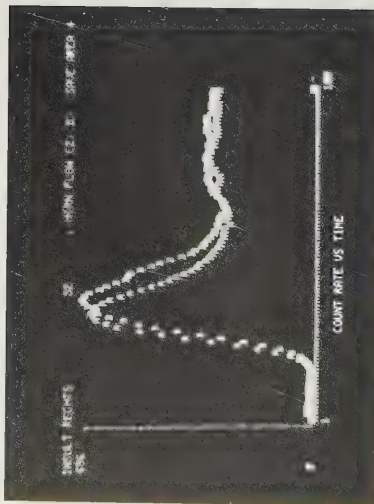


Abb. H.11.

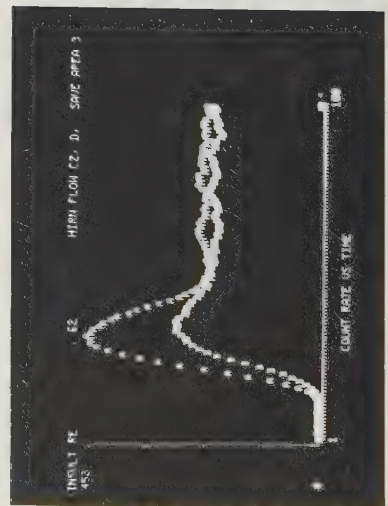


Abb. H.13.

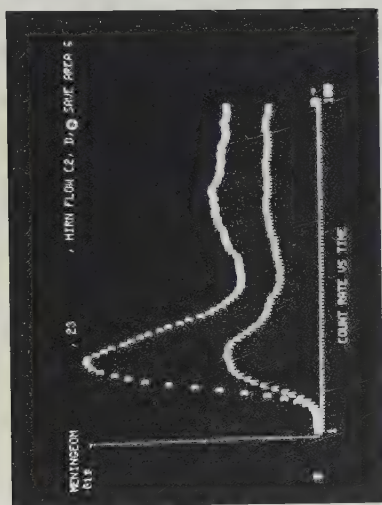


Abb. H.16.



Abb. H.18.



Abb. H.15.

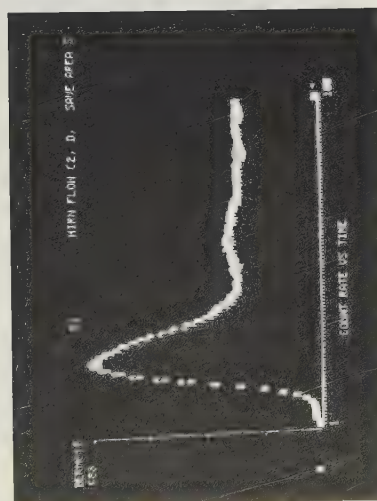


Abb. H.17.

Literaturverzeichnis

=====

- 1 ANGER H.O., VAN DYKE D.C., GOTTSCHALK A., YANO Y.,
SCHAER L.R.
The scintillation camera in diagnosis and research
Nucleonics 23/10, 57 - 65 (1965)
- 2 ROSENTHALL L.
Applications of the Gamma Ray Scintillation Camera
to Dynamic Studies in Man
Radiology 86, 634 - 639 (1966)
- 3 RÖSLER H., HUBER P.
Das Hirnszintigramm als Notfalluntersuchung?
Erste Erfahrung mit der Dreistufen Hirnszintigrafie
Dtsch. Z. Nervenheilk. 196, 136 - 155 (1969)
- 4 RÖSLER H., HUBER P.
Die zerebrale Serienschintigrafie
Fortschr. Röntgenstr. 111, 467 - 480 (1969)
- 5 NIENDORF H.P., BÜLL U., KAZNER E., LANKSCH W.,
STEINHOFF H., GAHR H.
Wertigkeit der Serienschintigrafie mit Tc 99m-Per-
technetat im Vergleich zur axialen Computertomo-
grafie in der Diagnostik von Hirntumoren
Fortschr. Röntgenstr. 126/4, 299 - 306 (1977)
- 6 FISH M.B., BARNES B., POLLYCOVE M.
Cranial scintigraphic blood flow defects in arterio-
graphically proven cerebrovascular disease
J. of Nucl. Med. 14/8, 558 - 564 (1973)
- 7 BÜLL U., TONGENDORFF J., ROTHE R., FISCHER K.
Results of Serial Scintigraphy with 99m Tc-Per-
technetat in Comparison with Angiography and
Computerized Tomography in Cerebrovascular Disease
In: Cranial Computerized Tomography
KAZNER E., LANKSCH W. (eds)
Berlin, Heidelberg, New York Springer Verlag 1976
S. 298 - 304
- 8 ROSENTHALL L.
Detection of altered cerebral arterial blood flow
using 99m Tc-pertechnetate and the gamma ray
scintillation camera
Radiology 88, 713 - 718 (1967)

- 9 RÖSLER H., HUBER P., HESSE R.
Serienszintigrafische Befunde beim Schlaganfall
Schweiz. med. Wochenschr. 33, 1401 - 1410 (1970)
- 10 BELL R.L.
Brain scan with concomitant cerebral blood flow
XV. Annual Meeting Society of Nuclear Medicine, Abstract
J. of Nucl. Med. 9, 303 - 308 (1968)
- 11 COWAN R.J., MAYNARD C.D., MESCHAN J., JANEWAY R.,
SHIGENO K.
Value of the Routine Use of the Cerebral Dynamic
Radioisotope Study
Radiology 107, 111 - 116 (1973)
- 12 FISCHER R.J., MIALE A.
Evaluation of Cerebral Vascular Disease with
Radionuclide Angiography
Stroke 3, 1 - 9 (1972)
- 13 BURKE G., HALKO A.
Cerebral Blood Flow Studies with Sodium Pertechnetate
Tc 99m and the Scintillation Camera
JAMA 204/49, 109 - 114 (1968)
- 14 ROSENTHALL L., MARTIN R.H.
Cerebral Transit of Pertechnetate given intravenously
Radiology 94, 521 - 527 (1970)
- 15 SHELDON J.J., SMAOK W.M., SERAFINI A.N., RASKIN M.M.
Dynamic Scintigraphy of Primary and Secondary
Malignant Intracranial Neoplasms
Radiology 114, 373 - 380 (1975)
- 16 RAMOS H., GRIMM M., RÖSLER H.
Zuverlässigkeit des positiven Befundes in der
zerebralen Serienschintigrafie
Nucl. Med. 14, 144 - 157 (1975)
- 17 HANDA J., NABESHIMA S., HANDA A., HAMAMOTO K.,
KONSAKA T., TORIZUKA K.
Serial brain scanning with Technetium 99m and
Scintillation Camera
Amer. J. Roentgenol. 106, 708 - 723 (1969)

- 18 SMOAK W.M., SHELDON J.J., GILSON A.J.
Characterization of intracranial Neoplasms by
dynamic Radioisotope Imaging
J. of Florida medical Association 59/12, 15 - 18
(1972)
- 19 BÜLL U., NIENDORF H.P., STEINHOFF H., KAZNER E.
Validity of Serial Scintigraphy with 99m-Tc-Per-
technetate in Comparison with Computerized
Tomography in Brain Tumors
In: Cranial Computerized Tomography
KAZNER E., LANKSCH W. (eds)
Berlin, Heidelberg, New York Springer Verlag 1976
S. 177 - 182
- 20 BÜLL U., KAZNER E., STEINHOFF H.
Die Stellung der erebralen Serienschintigrafie in
der nicht invasiven Diagnostik von Hirnerkrankungen
Fortschr. Röntgenstr. 129/5 562 - 564 (1978)
- 21 O'REILLY R.J., COOPER R.E.M., RONAI P.M.
Automatic computer analysis of digital dynamic
studies of the cerebral circulation
J. of Nucl. Med. 13, 658 - 662 (1972)
- 22 PREISSIG R.S., WITHERSPOON L.R., TYSON J.W.,
HARRIS C.C., GOODRICH J.K.
Data Processing of Radionuclide Cerebral Angio-
grams in the Differential Diagnosis of Intra-
cranial Diseases
In: Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine
Proc. of a Symposium
Knoxville, Term. July 1974
I.A.E.A. Vienna, Vol 2, 37 - 50 (1975)
- 23 RONAI P.M., O'REILLY R.J., COLLINS P.J.
Computer Analysis of Regional Cerebral Perfusion
A critical clinical Analysis
In: Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine
Proc. of a Symposium
Knoxville, Term. July 1974
I.A.E.A. Vienna, Vol 2, 51 - 71 (1975)
- 24 RATH M., BÜLL U., WIESBAUER A., ULBERT V.
Multiparameter-Auswertung von Hirnperfusions-
kurven bei zerebrovaskulären Erkrankungen
Ergebnisse der computerunterstützten Radio-
nuclidangiografie
Nucl. Med. 18/3, 111 - 119 (1979)

- 25 GRIEP R.J., WISE G., MARTY R.
Detection of artery obstruction by intravenous
radionuclide angiography
Radiology 97, 311 - 316 (1970)
- 26 V.ARNIM W.H., SCHICHA H., BECKER V., VYSKA K.,
FEINENDEGEN L.E.
Isotopenuntersuchung der Hirndurchblutung mit
der Fuchs-Knippling Gamma-Kamera
Nucl. Med. 15, 22 - 28 (1976)
- 27 SCHICHA H., V.ARNIM V., BECKER V., VYSKA K.,
FEINENDEGEN L.E.
Isotopenuntersuchung der Hirndurchblutung bei
Anwendung eines Multiparameter Systems
In: Nuklearmedizin: Qualitätskriterien in der
Nuklearmedizin
Hrsg: H.A.E. SCHMIDT Schattauer Verlag
Stuttgart - New York, 605 - 610 (1977)
- 28 DELAND F.H., FISCHER D., BELL P.R., MAC CLAIN W.J.,
DILLION R.S., ROSS D.A.
Analysis of temporal and quantitative parameters
for cerebral blood flow from digital images
Radiology 114, 211 - 214 (1975)
- 29 MAC INTYRE W.J., INKLEY S.R., ROTH E.
Spatial recording of disappearance constants of
Xenon-133 washout from the lung
J. Lab. Clin. Med. 76, 701 - 712 (1970)
- 30 ISHII Y., KAWAMURA J., MUKAI T., TAKAHASHI M.,
TORIZUKA K.
Functional imaging of intrarenal blood flow
using scintillation camera and computer
J. of Nucl. Med. 10, 899 - 907 (1975)
- 31 WIENER S., BORKAT F., FLOYD R.
Functional imaging: A method of analysis and
display using regional rate constants
J. of Nucl. Med. 15, 65 - 69 (1973)
- 32 NOELPP U., SCHAAD N., RÖSLER H.
Trendszintigrafie
Nucl. Med. 16/5, 232 - 237 (1977)

- 33 SCHMITZ-FEUERHAKE I.
Physikalische Probleme der Messung von Organdurchblutungen durch Inhalation von radioaktiven Edelgasen unter besonderer Berücksichtigung dreidimensionaler Verfahren zum Strahlungsnachweis
vorgelegt zur Erlangung der Venia legendi in dem Fach Experimentelle Radiologie
Medizinische Hochschule Hannover 1971 S. 15
- 34 GRUBB R.L.
Measurement of regional cerebral blood flow by emission tomography
Ann. Neurol. 4, 322 - 328 (1978)
- 35 Nycotron Introduction
Blood Flow Meter 376 (1971)
- 36 RUTISHAUSER W.
Biophysikalische Grundlagen der Blutströmung im peripheren Kreislauf
In: Aktuelle Probleme in der Angiologie
Bd. 13: Messmethoden bei arteriellen Durchblutungsstörungen
HRSG: A. BOLLINGER, U. BRUNNER
Verlag Hans Huber Bern Stuttgart Wien 1971
S. 14 - 19
- 37 RUTISHAUSER W.
Application of Roentgendensitometry to Blood Flow Measurements, Animals and in Intact Conscious Man
In: Röntgen-, Cine- und Videodensitometry
Fundamentals and Applications for Blood Flow and Heart Volume Determination
Edited by Paul H. Heintze
Thieme Verlag Stuttgart 1971 S. 108 - 118
- 38 HÖHNE K.H., BÖHM M., NICOLAE G.C., PFEIFFER G., SONNE B.
The high resolution measurement and display of blood dynamics in organs such as the kidney and the liver by computer angiography
In: Medical Informatics
Berlin 1979 S. 452 - 459
- 39 ZIERLER L.
Theoretical Basis of Indicator Dilution Methods for Measuring Flow and Volume
Circ. Research 10, 393 - 407 (1962)
- 40 ZIERLER L.
Equations for Measuring Blood Flow by External Monitoring of Radioisotopes
Circ. Research 16, 309 - 321 (1965)

- 41 ITTI R., PLANIOL T., FLOYRAC R.
L'interet des modules theoretiques pour l'interpretation des courbes de transit cerebral
In: Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine
Proc. of a Symposium
Knoxville, Term. July 1974
I.A.E.A. Vienna, Vol 2, 19 - 35 (1975)
- 42 WATSON D.D., NELSON J.P., GOTTLIEB S.
Rapid Bolus Injection of Radioisotopes
Radiology 106, 347 - 352 (1973)
- 43 OLDENDORF W.H., KITANO M., SHIMIZU S.H.
Evaluation of a Simple Technique for Abrupt
Intravenous Injection of Radioisotope
J. of Nucl. Med. 6, 205 - 209 (1965)
- 44 JANZEN R. (Hrsg.)
Klinische Elektroencephalography
7. Kongress der Dtsch. EEG Ges. 2. - 4. 10. 1958
Bad Nauheim,
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961
- 45 LÜTSCHG L., KARBOWSKI K., RÖSLER R.
Neurologische, elektroenzephalografische und
hirnszintigrafische Befunde bei supratentoriellen
raumfordernden Prozessen
Schweiz. med. Wschr. 104, 33 - 38 (1974)
- 46 TURNER D.A.
An Intuitive Approach to Receiver Operating
Characteristic Curve Analysis
J. of Nucl. Med. 19/1, 213 - 220 (1978)
- 47 LUSTED L.B.
Decision-making Studies in Patient Management
The New England Journal of Medicine 284/8,
416 - 424 (1971)
- 48 SNOW R.M., KEYES J.W.
The "luxury perfusion syndrom" following a
cerebrovascular accident demonstrated by radio-
nuclide angiography
J. of Nucl. Med. 15, 907 - 913 (1974)
- 49 WEISMANN B.N., HOLMANN B.L., ROSENBAUM A.E.
Radionuclide angiography in graded stenosis
Radiology 115, 399 - 402 (1975)

Lebenslauf

=====

Am 18. 5. 1954 wurde ich, Barbara Ramrath geb. Knoblauch, in Winterthur / Schweiz als Tochter des Patentanwalts Dr. ing. Ulrich Knoblauch und seiner Frau Dr. phil. Anne Knoblauch geb. Kauschke als Älteste von vier Geschwistern geboren. 1956 zogen wir nach Frankfurt / Main.

Nach dem 4 jährigen Besuch der Grundschule von 1960 bis 1964 wechselte ich zum Elisabethen-Gymnasium. In der Oberstufe wählte ich den naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums und bestand dort 1972 mein Abitur.

Zum WS 1972/73 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang von Goethe Universität in Frankfurt. Dort bestand ich 1974 die ärztliche Vorprüfung und zwei Semester später 1975 den ersten Teil der ärztlichen Prüfung. Zum WS 1975/76 wechselte ich zur Philips Universität nach Marburg, wo ich 1977 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung mit Erfolg ablegte.

Nachdem ich im September 1977 den Assistenzarzt Dr. med. Michael Ramrath geheiratet hatte, erhielt ich den letzten Teil meiner medizinischen Ausbildung während des Praktischen Jahrs an den Städtischen Kliniken in Fulda. Dort war ich in den Fächern Radiologie, Innere Medizin und Chirurgie tätig. Hier begann ich mit der Arbeit an der vorliegenden Dissertation unter der Leitung von Professor Dr. med. J. P. Haas. Im Oktober 1978 legte ich in Fulda den dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab und erhielt, nachdem in Januar 1979 unser Sohn Lukas geboren wurde, im März 1979 meine Approbation als Ärztin.

Fulda, den 24. Januar 1980

Barbara Ramrath

